

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Chemie v přírodních vědách



Vít Šeferna

Aminační reakce pyrazolonů

Amination of pyrazolones

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce:

Doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 26. 5. 2016

Vít Šeferna

Poděkování

Nejprve bych chtěl poděkovat svému školiteli doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D. za přijetí ve skupině asymetrické syntézy, přidělení zajímavého projektu a hlavně za ochotu a trpělivost s celkovým vedením mé práce.

Dále bych rád poděkoval Mgr. Michalovi Urbanovi za jeho připomínky k laboratorní práci, péči o celou skupinu i starost o chod celé laboratoře. Mgr. Béd'ovi Formánkovi bych chtěl poděkovat za čas, který mi věnoval při řešení mnoha syntetických problémů. Mgr. Michalovi Šimkovi děkuji za uvedení do chodu laboratoře.

Rád bych poděkoval RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za zaučení na NMR spektrometru a změření některých spekter. Mgr. Bohunce Šperlichové za změření optických otáčivostí. RNDr. Martinovi Štíchovi za změření hmotnostních spekter.

Poděkování patří také celému kolektivu laboratoře 141 za vytvoření příjemného pracovního prostředí.

Na závěr bych chtěl poděkovat rodičům, bratrům, přátelům a blízkým, kteří mě při mém studiu podporují, motivují mě a stojí za mnou.

V neposlední řadě bych chtěl poděkovat Mgr. Zdeňce Polové za to, že mě naučila držet hlavu nad vodou.

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá přípravou derivátů pyrazol-5-onů s různými substituenty v polohách 1, 3 a 4 a studiem vlivu těchto substituentů na enantioselektivní aminaci těchto derivátů diisopropylazodikarboxylátem do polohy 4 za katalýzy chininem.

Klíčová slova

Asymetrická syntéza, organokatalýza, pyrazolony, α -aminace.

Abstract

This bachelor thesis focuses on preparation of pyrazol-5-one derivatives substituted with various functional groups in positions 1, 3 and 4. This thesis also describes effect of these substituents on enantioselective amination with diisopropylazodicarboxylate catalyzed by quinine.

Key words

Asymmetric synthesis, organocatalysis, pyrazolones, α -amination

Obsah

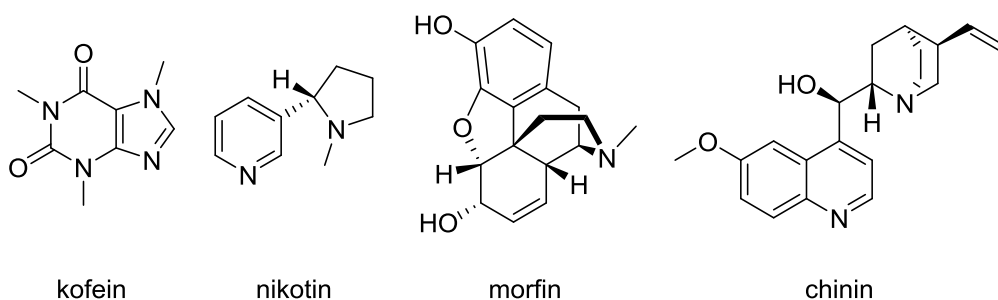
Seznam zkratk	7
1 Úvod.....	8
1.1 Asymetrická syntéza a organokatalýza	9
1.2 Pyrazolony.....	11
1.2.1. Syntéza pyrazolonů	13
1.2.2. Funkcionalizace pyrazolonů	14
2 Cíle práce	23
3 Výsledky a diskuze	24
3.1 Příprava derivátů pyrazol-5-onu.....	24
3.2 Aminace derivátů pyrazol-5-onu.....	29
4 Experimentální část.....	31
4.1 Obecné poznámky k experimentální části.....	31
4.2 Připravené látky.....	32
4.2.1. Příprava derivátů pyrazol-5-onu	32
4.2.2. Aminace derivátů pyrazol-5-onu	37
5 Závěr	40
Použitá literatura	41

Seznam zkratek

Ac	acetyl
Bn	benzyl
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butyl
DCM	dichloromethan
DIAD	diisopropylazodikarboxylát
DMSO	dimethylsulfoxid
E	elektrofil
<i>Ee</i>	enantiomerní přebytek (enantiomeric excess)
ESI	ionizace elektrosprejem (electrospray ionization)
Et	ethyl
EtOAc	ethyl-acetát
EtOH	ethanol
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie (high-performance liquid chromatography)
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením (high-resolution mass spectrometry)
IČ	infračervená spektroskopie
<i>i</i> -Pr	isopropyl
Me	methyl
MS	hmotnostní spektrometrie
NMR	nukleární magnetická rezonance
Nu	nukleofil
Ph	fenyl
R _f	retardační faktor
RVO	rotační vakuová odparka
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie (thin layer chromatography)
UV	ultrafialové záření

1 Úvod

S účinky přírodních látek se lidstvo setkává již po staletí. Jako dobře známé příklady lze uvést: kofein, získávaný z lístků čajovníku čínského (*Camellia sinensis*) či z plodů kávovníku arabského (*Coffea arabica*), nikotin, který se nachází v listech tabáku virginského (*Nicotiana tabacum*), morfin (morfium), získávaný z mléka nezralého máku setého (*Papaver somniferum*) a chinin vyskytující se v kůře chinovníku lékařského (*Cinchona officinalis*) (obrázek 1). Všechny tyto látky patří do skupiny alkaloidů a mají na lidský organismus pozorovatelný účinek, mluvíme o nich jako o biologicky aktivních nebo bioaktivních látkách. Původ těchto látek je v živé přírodě, konkrétně v rostlinné říši, a proto se řadí do široké rodiny látek, které J. J. Berzelius nazval organické. Podle vitalistické teorie organické látky vznikají působením živé síly – *vis vitalis*. Tato myšlenka však byla překonána roku 1828, kdy F. Wöhler připravil močovinu zahříváním kyanatanu amonného. Z anorganické soli připravil organickou látku, čímž vzniká další odvětví chemie, a tím je organická syntéza.



Obrázek 1: Přírodní alkaloidy.

Organická syntéza je oblast organické chemie, která se zabývá přípravou složitějších molekul pomocí vhodných reakcí ze snadno dostupných zdrojů. Součástí organické syntézy je hledání nových způsobů přípravy již známých látek, ale také snaha o přípravu nových sloučenin. Velké uplatnění organické syntézy lze nalézt ve více průmyslových odvětvích, mezi nejvýznamnější patří farmaceutický a agrochemický průmysl.

1.1 Asymetrická syntéza a organokatalýza

Velké množství přírodních látek obsahuje jedno či více chirálních center, ale v přírodě se vyskytuje pouze v jediné enantiomerní formě. Tyto izomery se svými fyzikálními ani chemickými vlastnostmi neliší, liší se ale jejich působení na živé organismy, což je dané prostorovým uspořádáním enzymů a receptorů, se kterými tyto látky interagují.

Asymetrická syntéza je oblast chemie specializující se na přípravu chirálních látek, v ideálních případech pak enantiomerně čistých. Dříve se používalo k získávání enantiomerně obohacených látek dělení racemické směsi, tento způsob je však již zastaralý. Především pro svoji ekonomickou nevýhodnost je nahrazen modernějšími metodami, kdy enantiomerní přebytek vzniká přímo při reakci. Tyto způsoby lze rozdělit do 4 skupin:

- 1) *Substrátem řízená metoda* – Enantiomerně čistý substrát, většinou přírodního původu, se využívá k řízení reakce a vzniku jednoho enantiomeru.
- 2) *Řízení pomocnou látkou* – Chirální pomocná látka reaguje ve stechiometrickém množství s achirálním substrátem, čímž vzniká enantiomer meziprojektu. Po samotné reakci je pomocná látka odstraněna za vzniku opticky aktivního produktu.
- 3) *Reagentem řízená metoda* – Enantioselektivní produkt se generuje použitím chirálního činidla. Jde tedy o zkrácení reakční cesty předchozí metody.
- 4) *Katalyzátorem řízená metoda* – Tato metoda je kombinací 2. a 3. způsobu za použití katalytického množství chirální látky.

Poslední metoda je v současné době hojně využívána. Hlavní výhoda této metody je v použití pouze malého množství chirální látky jako katalyzátoru. Toto katalytické množství chirální látky je schopné generovat velké množství chirálního produktu. Katalýza, jakožto jev, který ovlivňuje průběh reakce, je známá již od konce 18. století. Popsal ji roku 1835 J. J. Berzelius, který pozoroval, že určité látky zůstávají reakcí nezměněné, avšak reakci urychlují. To přičítal jejich katalytické síle.

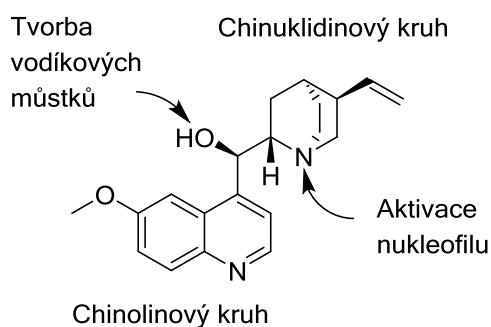
Chirální katalyzátory dělíme do několika skupin:

- 1) *Komplexy přechodných kovů*
- 2) *Biokatalyzátory (enzymová katalýza)*
- 3) *Organokatalyzátory*

Samotný termín organokatalýza je relativně mladý, objevuje se až na počátku 21. století.

Pro organokatalýzu lze s úspěchem využít i již zmíněný chinin, patřící do skupiny

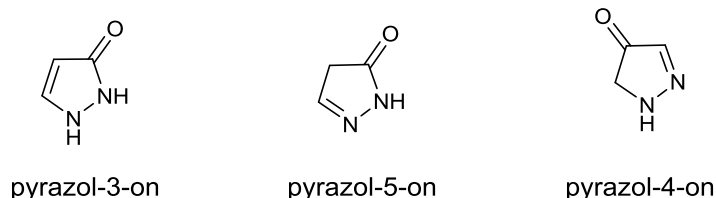
cinchonových alkaloidů, jíž je i nejznámějším zástupcem. Strukturně je chinin složen ze dvou cyklů: aromatického chinolinového kruhu a alifatického chinuklidinového kruhu, tyto dva cykly jsou pak spojeny přes uhlík jednoduchými vazbami. (obrázek 2). Terciární dusík nacházející se v chinuklidinovém cyklu je schopen deprotonovat substrát a chinin je díky němu Brønstedova báze. Vodík alkoholické skupiny zase může tvořit vodíkové můstky, čímž aktivuje elektrofil. Chinin se tak řadí mezi tzv. bifunkční katalyzátory. Touto dvojí aktivací je určena pozice reagentů, čímž se reakce stává enantioselektivní.¹



Obrázek 2: Struktura chininu.

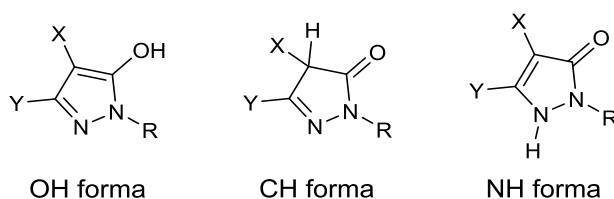
1.2 Pyrazolony

Pyrazolony jsou definovány jako nenasycené oxoderiváty pětičlenných heterocyklických sloučenin se dvěma atomy dusíku v sousedních polohách. Existují 3 polohové izomery pyrazolonů a tyto polohové izomery mají ještě vlastní tautomery. Na obrázku jsou uvedeny polohové izomery pouze v jedné tautomerní formě.



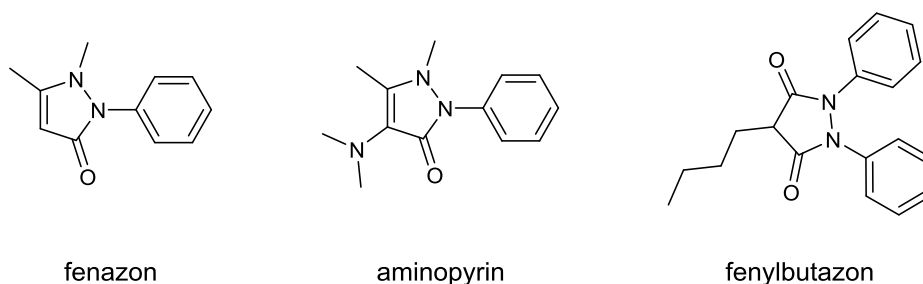
Obrázek 3: Izomery pyrazolonu.

U pyrazol-5-onů, substituovaných v poloze 1, rozlišujeme 3 tautomery: OH formu, CH formu a NH formu.² Po mnoha studiích zabývajících se tautomerií pyrazolonů lze říci, že převažující tautomerní forma je závislá na použitém rozpouštědle, ale také na koncentraci a teplotě.³



Obrázek 4: Tautomery pyrazol-5-onu.

Prvním synteticky připraveným pyrazolonem byl roku 1883 fenazon, známý také pod obchodním názvem Antipyrin. L. Knorr se jako jeho předchůdce W. Perkin snažil připravit analog chininu. Knorr narozdíl od Perkina neobjevil nové barvivo, ale léčivo s antipyretickými a analgetickými účinky. Jako další deriváty pyrazolonů následovaly Aminopyrin a Fenylbutazon.⁴



Obrázek 5: První připravené pyrazolony.

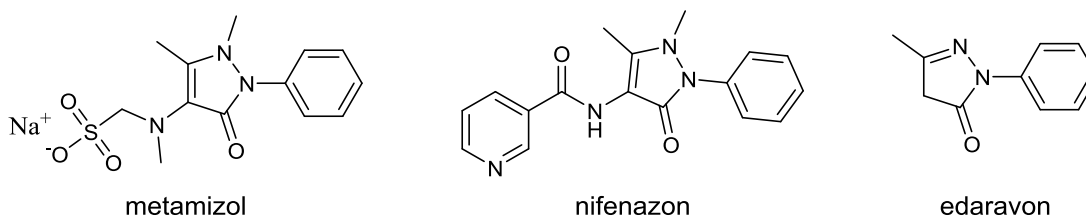
Do dnešní doby bylo připraveno nepřeberné množství derivátů. Tyto látky nacházejí využití v rozsáhlém spektru oborů. Mezi nejvýznamnější patří agrochemický průmysl, či výroba barviv a zejména farmaceutický průmysl, neboť řada z pyrazolonových derivátů je biologicky aktivní.⁵

Farmaceutický průmysl

U řady pyrazolonů bylo zjištěno, že mají biologickou aktivitu. Působí zejména analgeticky, antibakteriálně, antimykoticky, protizánětlivě, antimikrobiálně nebo jako antidiabetika, antihyperglykemika či anxiolytika. Nejvýznamnější jsou pyrazolony odvozené od fenazonu (Antipyrinu), systematicky 1-fenyl-2,3-methylpyrazol-5-on. Jmenovitě to jsou: aminopyrin (Pyramidon), propyfenazon (Izopropyfenazon), metamizol (Novalgin), fenylbutazon (Butazolidin), nifenazon (Nicopyron), oxofenylbutazon (Tanderil), morazon (Tarugan), izopyrin a piperylon.⁶ Edaravon (1-fenyl-3-methylpyrazol-5-on) se ukazuje jako slibný léčivý přípravek pro pacienty s mozkovou příhodou. Vystupuje jako neuroprotektant, díky své schopnosti vázat radikály kyslíku. U pacientů s infarktem mozku blokuje vznikání zánětů po ischemii.⁷

Některé deriváty pyrazol-5-onu mohou být potenciálními léčivy nádorových onemocnění. Například thiadiazolové deriváty pyrazol-5-onu jsou inhibitory receptorových tyrozinkynáz, čímž regulují angiogenezi* nezbytnou k proliferaci nádorových buněk.⁸

Další z derivátů edaravonu, 4,4-dichloro-1-(2,4-dichlorofenyl)-3-methylpyrazol-5-on je možný blokátor telomerázy, čímž by se mohl stát látkou vhodnou k léčbě rakoviny.⁹



Obrázek 6: Vybrané bioaktivní pyrazolony.

Pigmenty a barviva

Průmyslově významná pyrazolonová barviva patří mezi disazo barviva, vznikající kopulací diazoniových solí s pyrazol-5-ony v poloze 4. Tato barviva se projevují vysokou a rychlou barvivostí.^{11,12} Pyrazolonová barviva nacházejí uplatnění při barvení vlny a kůže. Pyrazolony jsou také prekurzory k barvivům pro bavlnu, syntetické tkaniny a plasty.¹⁰

Pyrazolonová barviva a pyrazolonové pigmenty mají barevné rozpětí od žluté, přes

* Tvorba nových krevních kapilár, nezbytná například pro hojení tkáně. U nádorových onemocnění se mimo jiné podle hustoty kapilár určuje průběh nemoci.

oranžovou až k červené. První připravený pyrazolonový pigment nese název PY100 a byl vyroben v roce 1884.¹³

Deriváty pyrazolonů bez přítomných funkčních skupin, které by zvyšovaly rozpustnost, jsou vhodnými prekurzory pro výrobu pigmentů. Pyrazolonových pigmentů bylo připraveno velké množství, ovšem průmyslového významu dosáhlo jen několik z nich, například: PO13, PO34, PR37, PR38, PR41 a PR111.¹⁰

Agrochemický průmysl

U některých pyrazolonů byly zjištěny herbicidní, fungicidní a insekticidní účinky.¹⁴

1.2.1. Syntéza pyrazol-5-onů

1-Aryl-3-methylpyrazol-5-on

Pyrazol-5-ony je možné syntetizovat několika způsoby. Mezi ty nejzákladnější patří zahřívání hydrazinu a esteru nebo amidu octoové kyseliny ve vhodném rozpouštědle (schéma 1), popsána byla příprava zahříváním v kyselině octové¹⁵⁻¹⁷, ethanolu¹⁸ či glycerolu¹⁹. Hydrazinem používaným k této syntéze bývá fenyhydrazin.

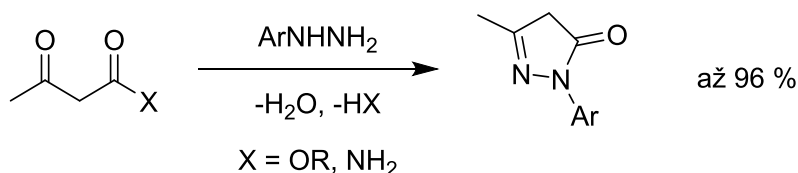


Schéma 1: Příprava pyrazol-5-onů.

1-Arylpyrazol-5-on-3-karboxylová kyselina

Odpovídající 3-karboxylové kyseliny pyrazol-5-onu lze připravit reakcí hydrazinu s estery kyseliny oxaloctové za následné hydrolýzy esterové vazby (schéma 2).²⁰

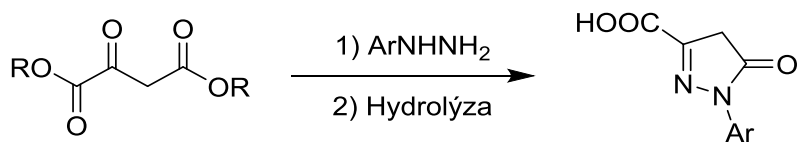


Schéma 2: Příprava 3-karboxylových kyselin pyrazol-5-onu.

Isopyrazolon

Sloučeniny nazývané jako isopyrazolony, které mají v poloze 1 methylovou skupinu a

v poloze 3 fenylovou skupinu, lze připravit reakcí methylhydrazinu s ethyl-3-fenyl-3-oxopropionátem (schéma 3).²¹

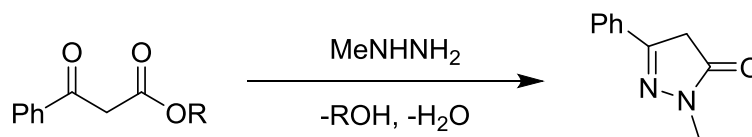


Schéma 3: Příprava isopyrazolonu.

1.2.2. Funkcionalizace pyrazol-5-onů

Většina reakcí pyrazol-5-onu probíhá na C-4, ale vzhledem k velkému množství tautomerních struktur lze očekávat, zejména u alkylací, i reakce na atomu dusíku nebo kyslíku.

Kondenzace

Pyrazol-5-ony reagují s aldehydy a ketony na C-4, mohou vznikat jak mono, tak bis-deriváty pyrazolonu, a to v závislosti na reakčních podmínkách.

Knoevenagelova kondenzace 1-fenyl-3-methylpyrazol-5-onu s aromatickými aldehydy vede k 4-benzyliden-1-fenyl-3-methylpyrazol-5-onu. Tato reakce je prováděna za přítomnosti katalyzátoru (ethylendiamin diacetátEDDA²², oxid hořečnatý²³, bromid lithný²⁴, fluorid draselný²⁵, triethylamin²⁶) nebo mikrovlnným ozáření (schéma 4).^{27,28}

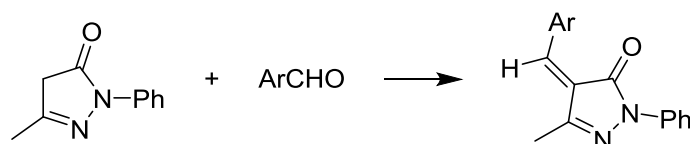


Schéma 4: Kondenzace s aromatickými aldehydy.

Tandemovou Knoevenagel-Michaelovou reakcí aromatických, alifatických či heteroaromatických aldehydů se dvěma ekvivalenty 1-fenyl-3-methylpyrazol-5-onu lze dojít k 4,4-(arylmethylen)-bis(1-fenyl-3-methylpyrazol-5-olu)^{29,30}. (schéma 5) Reakce se provádí za katalýzy piperidinem v ethanolu³¹ nebo za neutrálních podmínek v ethanolu nebo v benzenu.³²

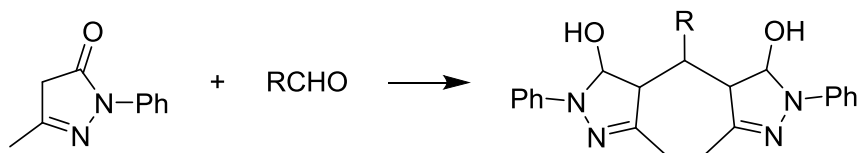


Schéma 5: Tandemová Knoevenagel-Michaelova kondenzace.

Reakce s amidy

Další reakce běžná u pyrazol-5-onů je kondenzace s amidy, 1-fenyl-3-methylpyrazol-5-on reaguje za zvýšené teploty s formamidem^{33,34} nebo acetamidem³⁵ (schéma 6).

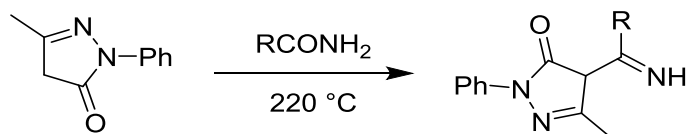


Schéma 6: Reakce s amidy.

Alkylace

Alkylace u pyrazol-5-onů probíhá v závislosti na reakčních podmínkách, alkylačním činidle a tautomerní struktuře substrátu do polohy C-4, N-2 nebo na atomu kyslíku.

K alkylaci do polohy C-4 dochází při reakci s alkylhalogenidy. Reakce 1-fenyl-3-methylpyrazol-5-onu s alkyljodidem a methoxidem sodným vede k 4-alkylovanému pyrazolonu, při reakci s nadbytkem alkylačního činidla vzniká 4,4-dialkylovaný produkt (schéma 7).³⁶

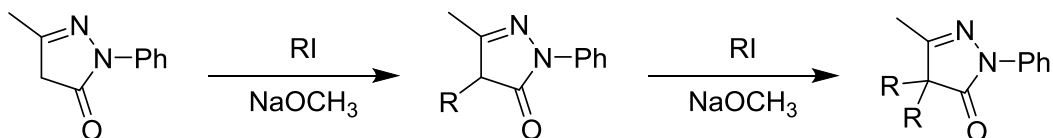


Schéma 7: Alkylace pyrazol-5-onů do polohy 4.

Použitím alkylhalogenidu jako alkylačního činidla bez přítomnosti methoxidu převládá alkylace do polohy N-2^{37,38}. Při teplotě 100 – 130 °C probíhá alkylace methyljodidem v methanolu do polohy N-2 za vzniku 2-fenyl-1,5-dimethylpyrazol-3-onu (schéma 8).³⁹

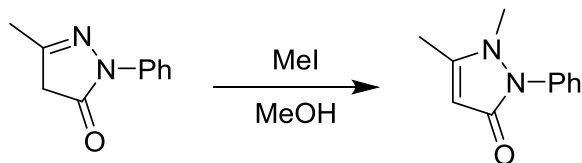


Schéma 8: Alkylace pyrazol-5-onů do polohy 2.

Acylace

Podobně jako alkylace probíhá i acylace především v poloze C-4. Reakcí acetylchloridu za přítomnosti hydroxidu vápenatého v dioxanu s pyrazol-5-onem, vznikají 4-acetyl pyrazolony (schéma 9).⁴⁰

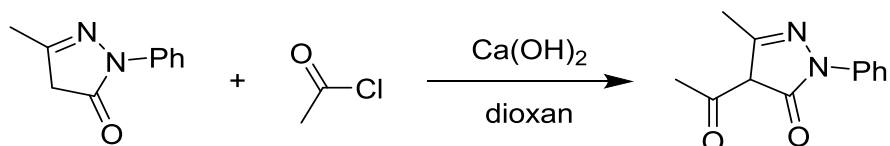


Schéma 9: Acylace v poloze C-4.

Acylace může probíhat i na atomu kyslíku, reakcí benzoylchloridu za přítomnosti bazického triethylaminu s pyrazol-5-onem pak vzniká enolester pyrazolonu (schéma 10).^{41,42}

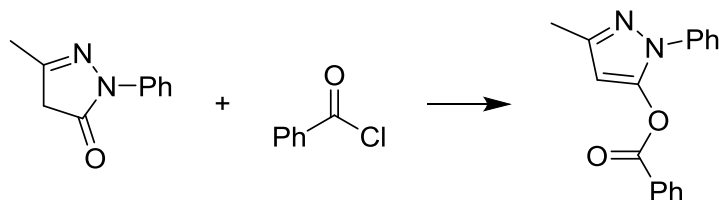


Schéma 10: Acylace na atomu kyslíku.

Mannichova reakce

Pyrazol-5-ony reagují se sekundárními aminy za přítomnosti formaldehydu mechanismem Mannichovy reakce. Vznikají tak 4-dialkylaminomethyl deriváty pyrazol-5-onu za odstoupení molekuly vody (schéma 11).⁴³

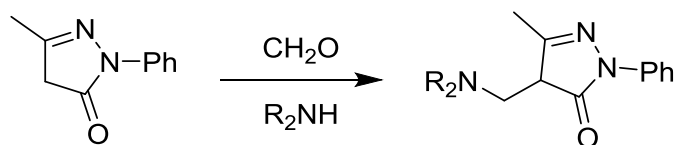


Schéma 11: Mannichova reakce.

Reakce s aromatickými aminy

Aminace pyrazol-5-onů aromatickými aminy v přítomnosti oxidu stříbrného vede k tvorbě příslušných iminů (schéma 12).^{44,45}

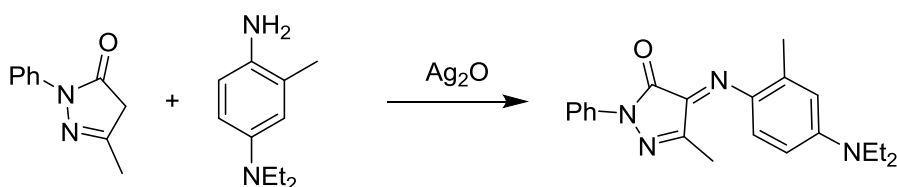


Schéma 12: Reakce pyrazol-5-onů s aromatickými aminy.

Reakce s kyselinou dusitou

Reakcí pyrazol-5-onů s kyselinou dusitou lze získat nitrosoderiváty pyrazolonů ve formě ketoximů.⁴⁶ Tyto sloučeniny jsou zabarvené od žluté až po červenou. Přípravou se zabýval už Ludwig Knorr, který nechal reagovat pyrazol-5-ony s kyselinou dusitou, čímž získal 4-oximinopyrazol-5-ony (schéma 13).³⁶

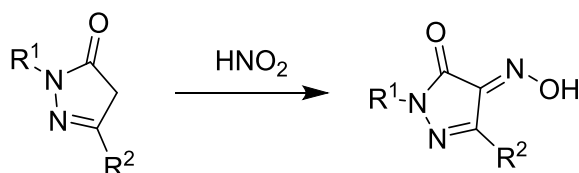


Schéma 13: Reakce pyrazol-5-onů s kyselinou dusitou.

Další činidla umožňující přípravu nitrosoderivátů jsou dusitan amylnatý⁴⁷ nebo oxid dusitý^{48,49}.

Formylace

Formylace pyrazol-5-onů, prováděná mechanismem Riemer-Tiemannovy reakce, probíhá do polohy 4 (schéma 14).⁵⁰

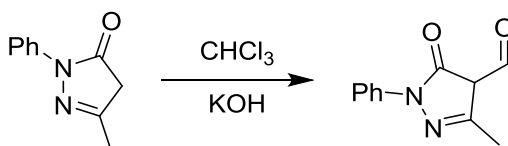


Schéma 14: Formylace pyrazol-5-onů.

Nitrace

Nitrace pyrazol-5-onů probíhá zejména do polohy 4, za určitých podmínek lze dosáhnout i 4,4-dinitroderivátů. Pokud je v molekule pyrazol-5-onu přítomná fenylová skupina, může dojít k nitraci i zde do polohy 4.

Reakcí pyrazol-5-onu s kyselinou dusičnou vzniká 4-nitropyrazol-5-on. Stejného produktu lze dosáhnout i oxidací 4-oximinopyrazol-5-onu ozonem (schéma 15).⁴⁶

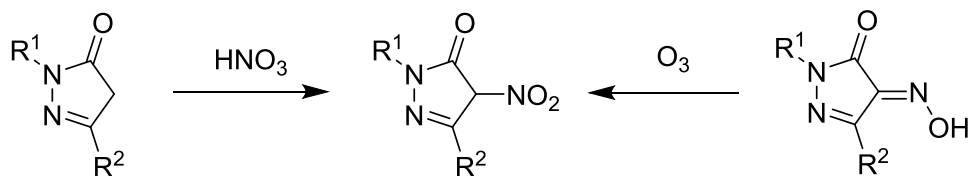


Schéma 15: Nitrace pyrazol-5-onů I.

Při nitraci kyselinou dusičnou při 15 °C po dobu 30 minut vzniká 3-methyl-4,4-dinitro-1-(4-nitrofenyl)pyrazol-5-on. Za použití nitrační směsi vzniká 3-methyl-4,4-dinitro-1-(2,4-dinitrofenyl)pyrazol-5-on (schéma 16).⁵¹

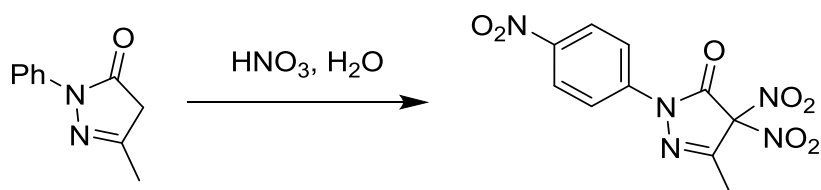


Schéma 16: Nitrace pyrazol-5-onů II.

Dalším ze způsobů nitrace pyrazol-5-onů je reakce s amyl-nitrátem, vedoucí opět k 4-nitropyrazol-5-onům (schéma 17).⁴⁷

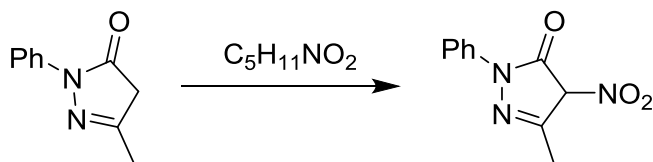


Schéma 17: Nitrace pyrazol-5-onů amyl-nitrátem.

Sulfonace

Sulfonací se do molekuly zavádí sulfonová skupina a u pyrazol-5-onů probíhá v poloze 4. Reakcí 1-fenyl-3-methylpyrazol-5-onu s kyselinou sírovou vzniká příslušná 4-sulfonová kyselina pyrazol-5-onu (schéma 18).⁵²

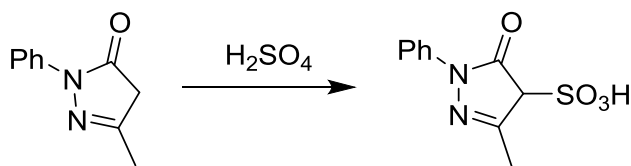


Schéma 18: Sulfonace pyrazolonů.

Halogenace

Halogenace pyrazol-5-onů probíhá výhradně v poloze 4. Reakcí pyrazol-5-onu s chlorem v chloroformu nebo s chloridem fosforečným vzniká 4,4-dichloropyrazol-5-on (schéma 19).³⁶

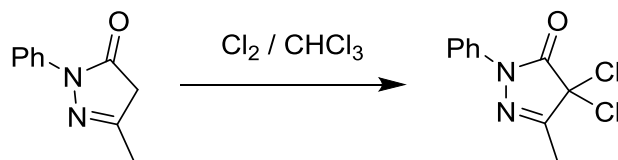


Schéma 19: Chlorace pyrazol-5-onů do polohy 4.

Bromované pyrazolony lze získat reakcí s bromem v ledové kyselině octové. V závislosti na použitém množství bromu vznikají jak monobromované, tak dibromované pyrazolony (schéma 20).³⁶

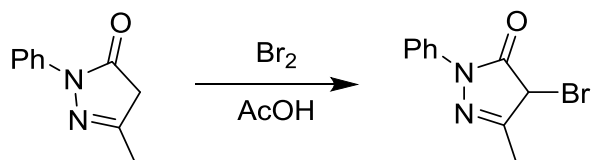


Schéma 20: Bromace pyrazolonů.

Jodované pyrazolony lze připravit reakcí s jodidem draselným ve vodném roztoku hydroxidu. Vzniklé jodované pyrazolony jsou ovšem nestálé a citlivé na světlo.⁵³

Reakcí pyrazol-5-onu s trichloridem fosforu dochází k rozštěpení karbonylové vazby a vzniká 5-chloropyrazolin (schéma 21).⁵⁴

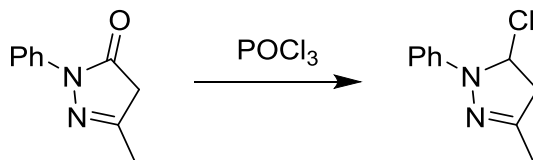


Schéma 21: Chlorace pyrazol-5-onů do polohy 5.

Reakce s bromkyanem

Reakcí s bromkyanem v přítomnosti chloridu hlinitého⁵⁵ nebo reakcí s fulminátem rtuťnatým^{56,57} lze zavést do pyrazol-5-onu do polohy 4 kyanoskupinu (schéma 22).

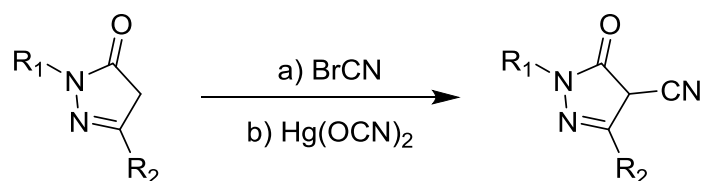


Schéma 22: Reakce s bromkyanem.

Oxidace

Slabší oxidační činidla jako například fenyldiazin^{58,59} či kyselina dusitá³⁶ oxidují pyrazol-5-ony za vzniku 4,4-bispyrazolonů (schéma 23).

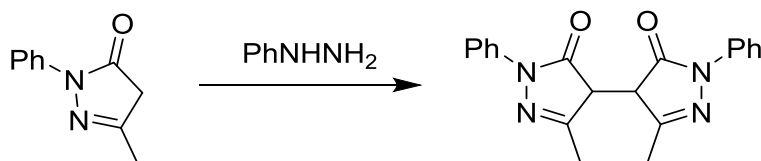


Schéma 23: Oxidace pyrazol-5-onů.

Silná oxidační činidla, jako manganistan draselný, úplně rozkládají pyrazolonový kruh za vzniku oxidu uhličitého, dusíku, vody a kyseliny pyrohroznové.^{60,61}

Redukce

Pyrazolonový kruh je vůči redukčním činidlům poměrně stálý, přítomné aromatické substituenty mohou být různými způsoby redukovány na cyklohexyl, aniž by došlo k redukci heterocyklu (schéma 24).⁶²

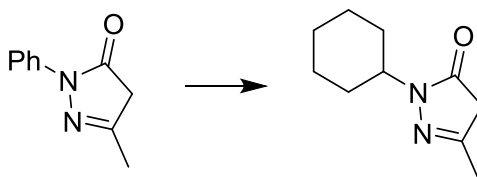


Schéma 24: Redukce aromatických substituentů.

Karbonylovou skupinu pyrazol-5-onu lze redukovat destilací se zinkovým práškem³⁶ (schéma 25), tato reakce vede k pyrazolinu. Reakcí se sodíkem v pentanolu⁶³ nebo reakcí s hydridem lithno-hlinitým⁶⁴ vzniká z pyrazol-5-onu redukcí karbonylové skupiny 5-hydroxypyrazolin (schéma 26).

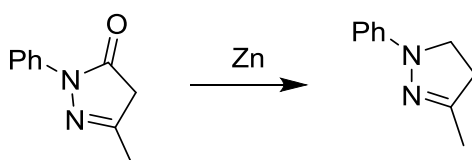


Schéma 25: Redukce pyrazol-5-onu práškovým zinkem.

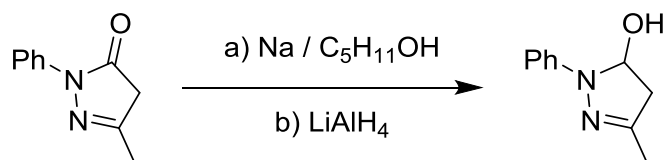


Schéma 26: Redukce pyrazol-5-onu na hydroxypyrazolin.

Kopulace

Zavedení arylazo skupiny do pyrazol-5-onu je možné kopulační reakcí s diazoniovými solemi (schéma 27).^{36,46} Kopulace 1-fenyl-3-methylpyrazol-5-onu s diazoniovými solemi se běžně využívá k syntéze komerčních barviv.

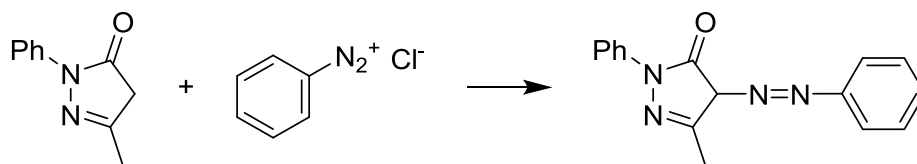


Schéma 27: Kopulační reakce pyrazol-5-onů.

Reakce s Grignardovými činidly

U pyrazol-5-onů byla prokázána stabilita vůči reakci s Grignardovými činidly. S těmito činidly ovšem reagují 4-arylidénové deriváty pyrazol-5-onu za vzniku 4-alkylaryl derivátů (schéma 29).⁶⁶

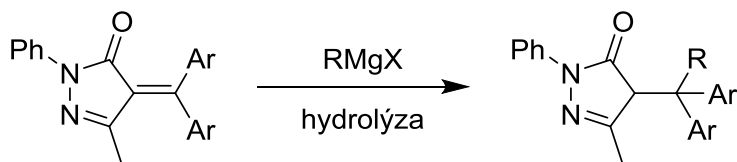


Schéma 28: Grignardova reakce na bočním řetězci.

Thiokyanace

Thiokyananční reakce 1-fenyl-3-methylpyrazol-5-onu lze úspěšně provádět thiokyanatanem

amonným v přítomnosti elementárního bromu za varu. Produktem je 1-fenyl-3-methyl-4-thiokyanatopyrazol-5-on (schéma 30).⁶⁷

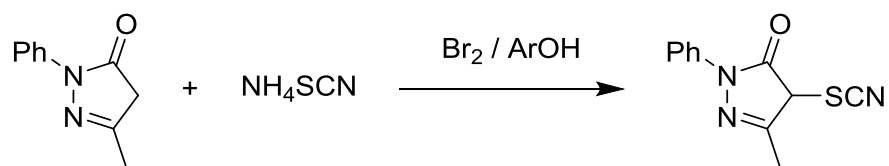


Schéma 29: Thiokyanace pyrazol-5-onů.

2 Cíle práce

Pro syntézu biologicky aktivních látek jsou velmi cenné chirální aminy, poněvadž zde často vystupují jako intermediáty. U látek jako jsou pyrazolony, jejichž motiv se nachází v řadě farmakologicky využitelných látek, je tato snaha o to větší. Žádané je připravovat takovéto látky ve vysokém výtěžku, enantiomerním přebytku a s minimálním množstvím kroků. Cílem této práce bylo zjištění vlivu různých substituentů nacházejících se nejen v poloze C-4, ale také N-1 a C-3 pyrazolonového kruhu, na enantioselektivní aminaci diisopropyl-azodikarboxylátem za katalýzy chinolinovým alkaloidem chininem.

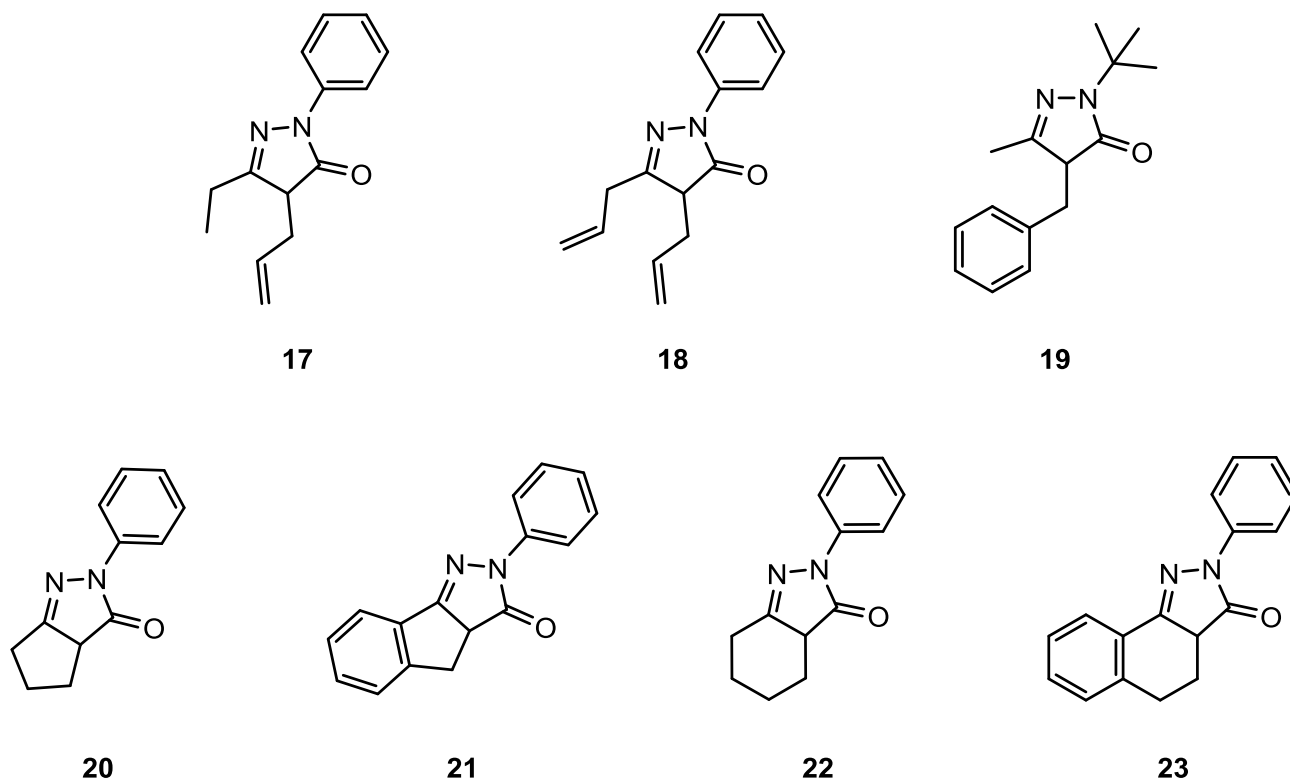
Tento cíl zahrnoval dvě části:

1. Příprava derivátů pyrazol-5-onu z komerčně dostupných výchozích látek za využití cyklizační reakce.
2. Vymezení rozsahu použití aminační reakce s důrazem na výtěžek a enantioselektivitu reakce.

3 Výsledky a diskuze

3.1 Příprava derivátů pyrazol-5-onu

Pro aminační reakci bylo navrženo 7 substrátů; derivátů pyrazol-5-onu (obrázek 7).



Obrázek 7: Navržené deriváty pyrazol-5-onu.

Tyto deriváty byly vybrány tak, aby měly různé substituenty v polohách 1,3 a 4. Pyrazol-5-ony **17** a **18** mají allylovou funkční skupinu v poloze 4. Pyrazol-5-on **19** má v poloze 1 objemnou *tert*-butylovou skupinu. Pyrazol-5-ony **20** – **23** mají cyklické skupiny v polohách 3 – 4, a to tak, že pyrazol-5-on **20** cyklopentanovou skupinu, pyrazol-5-on **21** indanovou skupinu, pyrazol-5-on **22** cyklohexanovou skupinu a pyrazol-5-on **23** tetralinovou skupinu. Funkční skupiny v těchto polohách, by měli mít vliv na samotnou enantioselektivní aminaci. Jelikož se jedná o poměrně rozdílné substráty, bylo pro jejich přípravu použito více metod.

U pyrazol-5-onů **17** a **19** byl jako výchozí látka použit ethyl-acetoacetát. Alkylace ethyl-acetoacetátu probíhá podle reakčního mechanismu, který je zobrazen na schématu 30. Báze deprotonuje molekulu ethyl-acetoacetátu v α poloze, kde je nejkyslejší vodík, čímž vzniká záporně nabitý meziprodukt s nukleofilním uhlíkem. Elektronový pár atakuje parciálně kladně nabitý uhlík alkylačního činidla za vzniku produktu. K deprotonaci druhého vodíku v α poloze dochází při

použití silných bází, což vede k dialkylovanému produktu.

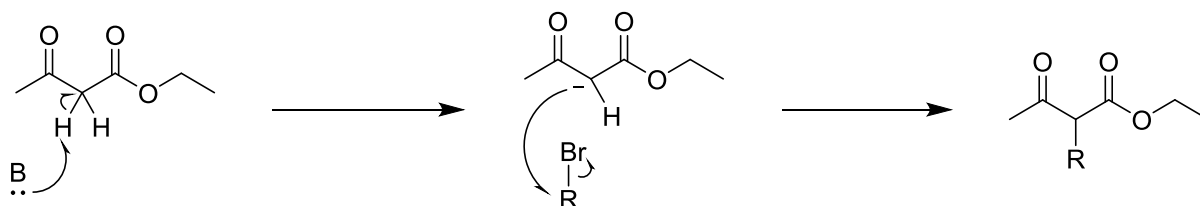


Schéma 30: Reakční mechanismus alkylace ethyl-acetoacetátu.

Při syntéze pyrazol-5-onu **17** bylo potřeba nejdříve prodloužit ethyl-acetoacetát na terminálním uhlíku (schéma 31), pro získání ethylové skupiny v poloze 3 výsledného pyrazol-5-onu. Reakční mechanismus této reakce je poněkud odlišný od mechanismu alkylace na předchozím schématu. Nadbytek silných bází deprotonuje substrát dvojnásobně za vzniku dienolátového uspořádání. Vzniklý meziprodukt je velmi nukleofilní a s alkylačním činidlem reaguje téměř výhradně terminální uhlík.^{68,69}

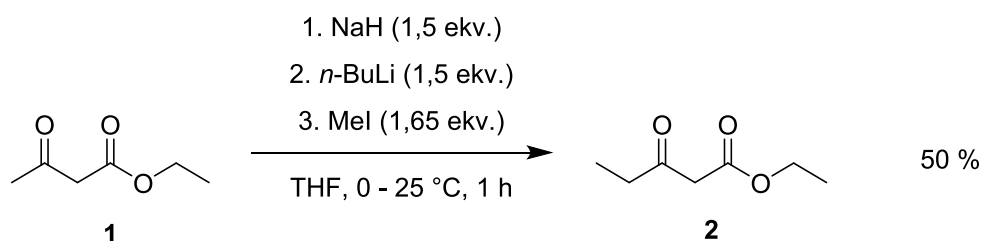


Schéma 31: Úprava výchozího acetoacetátu pro pyrazol-5-on **17**.

Následný produkt byl alkylován pomocí katalyzátoru fázového přenosu podle schématu 32. Výtěžek této reakce činil 44 %, poněvadž vzniká dialkylovaný vedlejší produkt, který je od monoalkylovaného produktu těžko dělitelný. Separace monoalkylovaného a dialkylovaného produktu byla prováděna sloupcovou chromatografií.⁷⁰

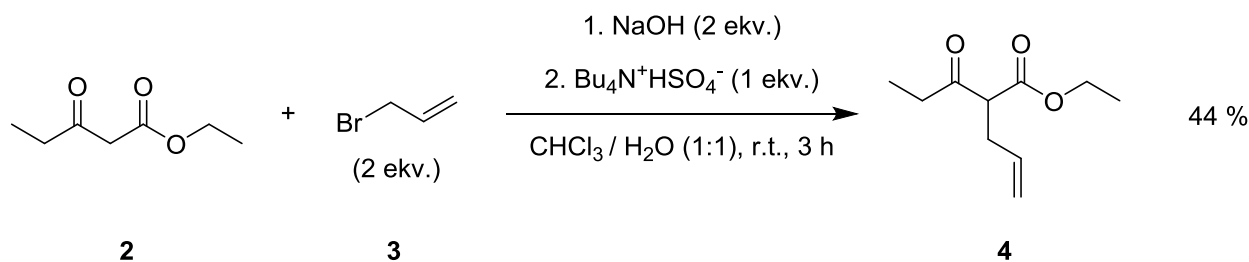


Schéma 32: Alkylace ethyl-3-oxopentanoátu allyl-bromidem.

Syntéza pyrazol-5-onu **19** vycházející z ethyl-acetoacetátu, byla prováděna podle schématu

33. Při této reakci vzniká také dialkylovaný vedlejší produkt, který lze od produktu uspokojivě oddělit destilací za sníženého tlaku, poněvadž teplota varu výchozího ethyl-acetoacetátu, produktu a vedlejšího produktu se podstatně liší. Riziko této metody separace spočívá ve vysokých teplotách, při kterých může docházet k rozkladu produktu, což vede k nižším výtěžkům. V tomto případě byl výtěžek reakce 38 %.⁷¹

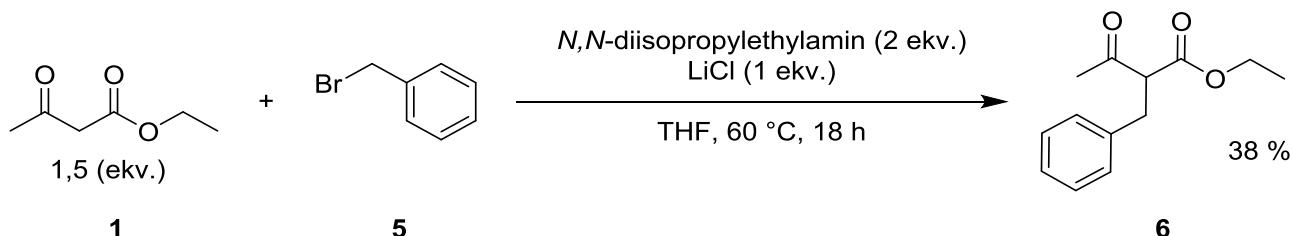


Schéma 33: Alkylace acetoacetátu vhodného pro syntézu pyrazol-5-onu **19**.

Výchozí reakce pro přípravu pyrazol-5-onu **18** je znázorněna na schématu 34. Výsledný oxoester byl alkylován (schéma 35), avšak izolovaný produkt nebyl námi požadovaný methylester kyseliny 2-allyl-3-oxohex-5-enové, ale methylester kyseliny 2,2-diallyl-3-oxohex-4-enové.⁷²

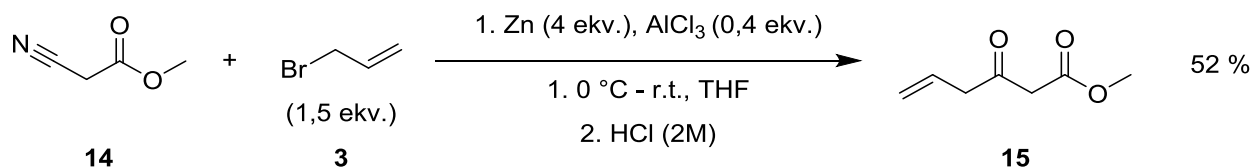


Schéma 34: Příprava oxoesteru **15**, vhodného pro syntézu pyrazol-5-onu **18**.

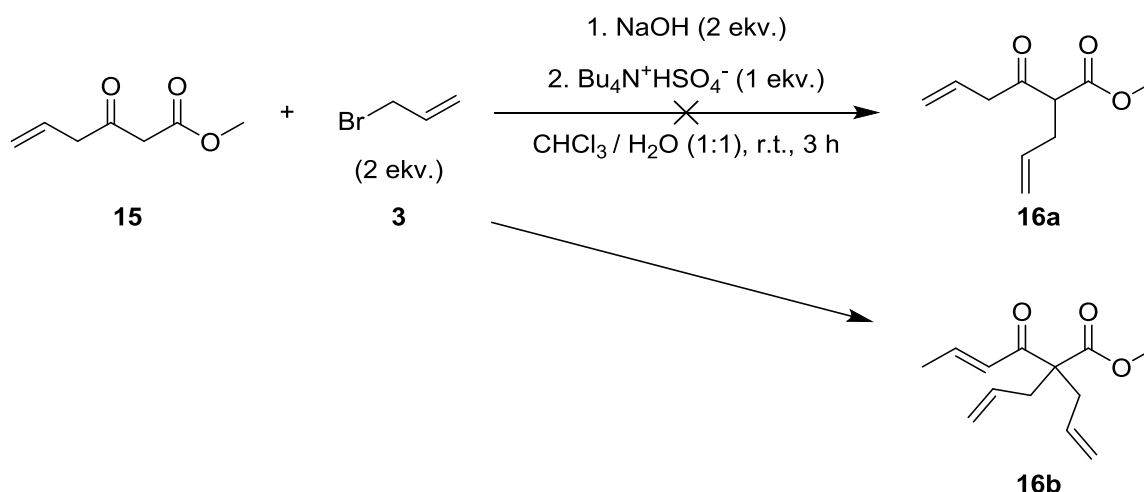


Schéma 35: Alkylace produktu **15**.

Oxoestery pro přípravu pyrazol-5-onů **21** a **23**, byly připraveny reakcí 1-indanonu, respektive α -tetralonu s diethyl karbonátem. (schémata 36 a 37). V prvním případě byl výtěžek

reakce 39 % nejspíše zapříčiněn nekvalitním výchozím indanonem, k dalšímu úbytku produktu mohlo dojít při zpracování reakční směsi, kdy se používá kyselina chlorovodíková, která může produkt rozkládat.⁷³⁻⁷⁵

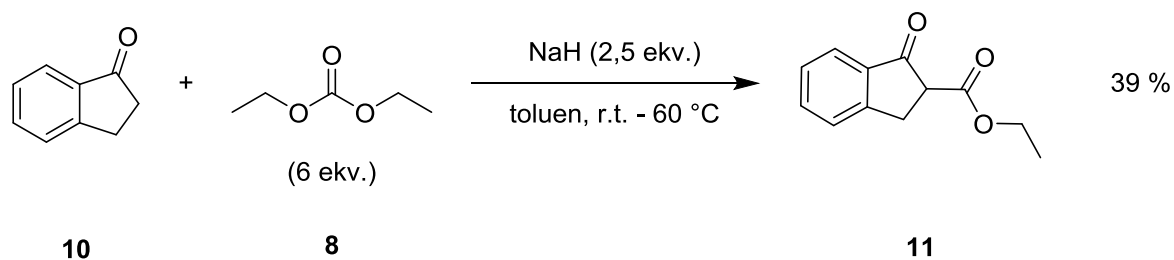


Schéma 36: Příprava oxoesteru **11**, vhodného pro syntézu pyrazol-5-onu **21**.

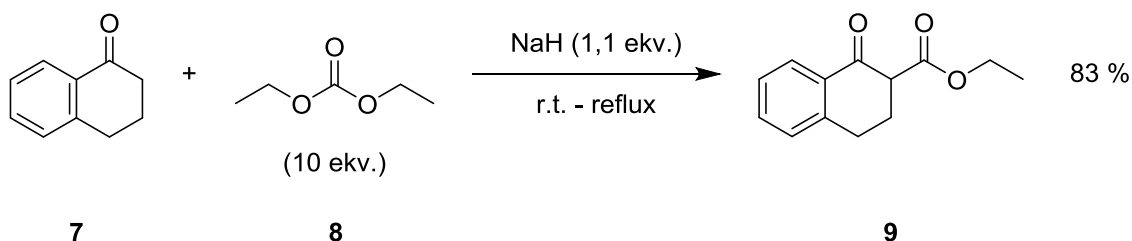


Schéma 37: Příprava oxoesteru **9**, vhodného pro přípravu pyrazol-5-onu **23**.

Dalším krokem při přípravě pyrazol-5-onů byla cyklizační reakce za použití hydrazinu. Reakční mechanismus je zobrazen na schématu 38. Volný elektronový pár na atomu dusíku hydrazinu atakuje parciálně kladně nabitý karboxylový uhlík. Odstupuje voda a vzniká hydrazonové uspořádání. V tomto uspořádání pak volný elektronový pár na dusíku nesoucím fenylovou skupinu atakuje karboxylový uhlík, čímž dochází k cyklizaci. Následně odstupuje alkoxy skupina a vzniká molekula pyrazol-5-onu.

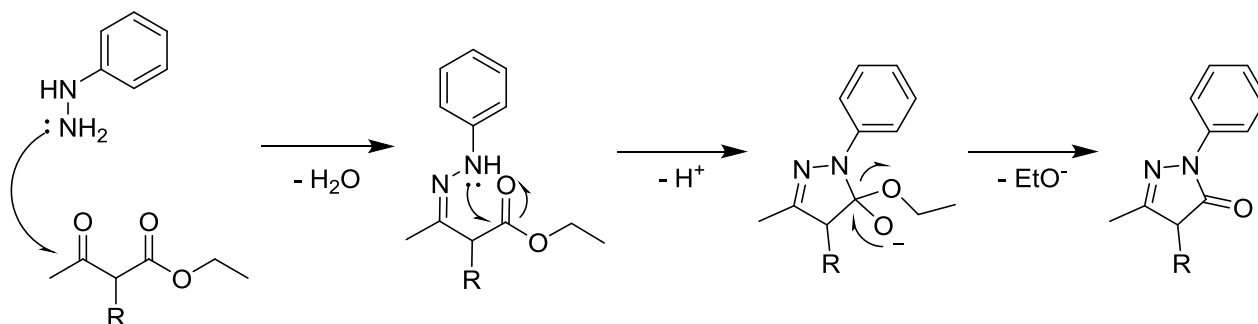
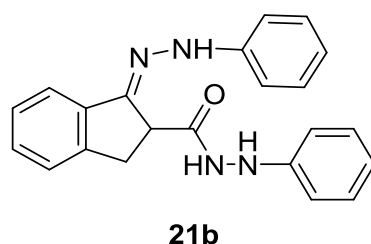


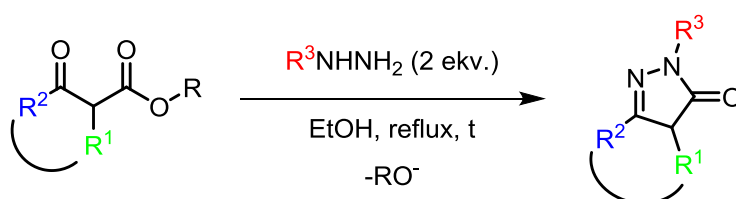
Schéma 38: Reakční mechanismus cyklizační reakce.

Pyrazol-5-ony **20** a **22** byly připraveny z komerčně dostupných oxoesterů, tedy z ethyl-2-oxocyklopentan-1-karboxylátu, respektive z methyl-2-oxocyklohexan-1-karboxylátu. Ostatní

pyrazol-5-ony byly připraveny z produktů přechozích reakcí (**4**, **6**, **9** a **11**). Pyrazol-5-ony **19**, **20**, **21**, **22** a **23** byly připraveny zahříváním směsi výchozích látek v ethanolu, reakční časy a výtěžky jednotlivých reakcí jsou uvedené v tabulce 1. Pro cyklizaci byl použit fenylylhydrazin, kromě pyrazol-5-onu **19**, kde cyklizace probíhala za použití *t*-butylhydrazinu. U oxoesteru **13** k cyklizační reakci nedocházelo, ani po dlouhé reakční době, to se dá vysvětlovat pnutím, které by ve vzniklé molekule měly dva pětičlenné kruhy vedle sebe. U oxoesteru **11** byl zaznamenán vznik produktu, který byl izolován, ovšem podle naměřených spekter ¹H NMR a MS se nejedná o pyrazol-5-on **21**, ale nejspíše o produkt **21b**. Vznik takovýchto struktur byl pozorován Perkinem mladším již v roce 1922.⁷⁶



Obrázek 8: Izolovaný produkt **21b**.



pyrazolon	R ¹	-	R ²	R ³	čas	výtěžek (%)
17	Allyl		Et	Ph	50 min*	44
19	Bn		Me	<i>t</i> -Bu	40 h	17
20				Ph	4 d	0
21				Ph	4 d	0
22				Ph	5 h	68
23				Ph	40 h	38

Tabulka 1: Reakční časy a výtěžky cyklizačních reakcí.

Cyklizační reakce vedoucí k získání pyrazol-5-onu **17** byla prováděna na ultrazvukové lázni bez rozpouštědla, neboť zahříváním v lihu výchozí oxoester degradoval. K obdobné reakci nebylo přistoupeno u pyrazol-5-onu **18**, neboť výchozí oxoester se nepodařilo připravit.

3.2 Aminace derivátů pyrazol-5-onu

Finálním krokem byla aminační reakce připravených pyrazolonových derivátů. Aminační reakce připravených pyrazol-5-onů probíhala za jednotných podmínek optimalizovaných v předchozí studii.⁷⁷ Reakční teplota byla $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, bylo zjištěno, že teplota má vliv na enantioselektivitu reakce. Nižší teplota snižuje rychlost reakce, zároveň ale dochází k lepšímu řízení reakce přítomným katalyzátorem. Jako rozpouštědlo byl použit toluen, reakce byla katalyzována chininem a aminačním činidlem byl diisopropylazodikarboxylát (DIAD). Reakce byla ukončena vždy po dvou dnech, kdy dosahovala maximální konverze. Konverze byla sledována pomocí TLC.

Výtěžky aminačních reakcí byly ve všech případech vysoké, pohybující se mezi 78 a 89 %, s nejlepším výsledkem u pyrazol-5-onu **22a**. U tohoto derivátu byl změřen také nejvyšší enantiomerní přebytek, a to 87 %. Naopak nejnižší enantioselektivitu vykazovala aminační reakce pyrazol-5-onu s *tert*-butylovou funkční skupinou v poloze 1 (pyrazol-5-on **19a**), to lze vysvětlit přílišnou sterickou náročností této skupiny, která nejspíše brání dostatečné koordinaci chininu k substrátu. Enantiomerní přebytky všech pyrazol-5-onů jsou uvedené v tabulce 2.

pyrazolon	R ¹	-	R ²	R ³	výtěžek (%)	ee (%)
17a	Allyl		Et	Ph	79	78
19a	Bn		Me	<i>t</i> -Bu	86	38
22a				Ph	89	87
23a				Ph	78	73

Tabulka 2: Přehled aminační reakce pyrazol-5-onů, jejich výtěžků a enantiomerních přebytků.

Pro zjištění retenčních časů jednotlivých enantiomerů na HPLC byla z každého derivátu pyrazol-5-onu připravena racemická směs. Reakční podmínky byly totožné s aminační reakcí s výjimkou katalyzátoru, který byl zaměněn za Et₃N.

Absolutní konfigurace připravených aminovaných produktů byla určena měřením optické otáčivosti. Naměřená hodnota $[\alpha]_D = -39,3^\circ$ (*c* 0,31; CHCl₃) pro derivát pyrazol-5-onu **17a** byla srovnána s údaji uvedenými v literatuře⁷⁸, čímž bylo zjištěno, že za katalýzy chininem vzniká (*R*) enantiomer.

4 Experimentální část

4.1 Obecné poznámky k experimentální části

Všechny chemikálie byly nakoupeny v *p.a.* čistotě a přímo použity do reakcí. Použitá rozpouštědla byla predestilována nebo koupena suchá.

Průběh reakcí a čistota produktů byly sledovány na silikagelových TLC deskách Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) (20 × 20 cm). Detekce TLC desek byla provedena pomocí UV záření (model NU – 6 KL; o vlnové délce 254 nm a 366 nm). Poté byly desky vyvolány rychlým ponořením v činidle AMC (kyselina fosfomolybdenová (25 g), hydrát síranu ceričitého (10 g), kyselina sírová (1000 ml, 1,2 M)) a následným zahřátím horkovzdušnou pistolí.

K separaci produktů byla využita sloupcová chromatografie, která byla prováděna na silikagelu Kieselgel 60 (63 – 200 μm). Rozpouštědla k sloupcové chromatografii byla přečištěna destilací. Mobilní fáze jsou uvedeny u jednotlivých látek.

Pro odpaření rozpouštědel z produktů či reakčních směsí byla použita rotační vakuová odparka (RVO) BuchiRotavapor R-200. Produkty byly dosušeny na olejové pumpě.

NMR spektra byla změřena na přístrojích Varian ^{UNITY} INOVA – 300 (¹H spektra při 299,95 MHz, ¹³C spektra při 75,43 MHz) a Bruker AVANCE III 600 (¹H spektra při 600,17 MHz a ¹³C spektra při 150,91 MHz). Látky pro NMR měření byly rozpuštěny v CDCl₃-d (Armar Chemicals)-chemické posuny δ byly referencovány vždy vůči těmto rozpouštědlům. Chemický posun CDCl₃ pro ¹H NMR spektra je δ = 7,26 ppm a pro ¹³C NMR spektra je δ = 77,00 ppm. Dále byly určeny chemické posuny δ a hodnoty interakčních konstant *J* v Hz.

Hmotnostní spektra ESI byla měřena na přístroji Esquire 3000, zavedení vzorku bylo provedeno v roztoku methanolu.

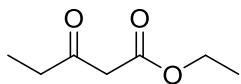
Specifické optické otáčivosti byly měřeny v chloroformu na polarimetru Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey) a jsou uvedeny v jednotkách [10⁻¹ Deg×cm²×g⁻¹], koncentrace *c* (g/100ml) jsou uváděny u každé hodnoty spec. optické otáčivosti.

IČ spektra byla měřena metodou difúzní reflektance (DRIFT) v KBr na spektrometru Nicolet Avatar 370 FTIR. Vlnočty jsou uvedeny v cm⁻¹.

4.2 Připravené látky

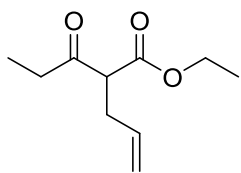
4.2.1. Příprava derivátů pyrazol-5-onu

Ethyl ester 3-oxopentanové kyseliny (2)



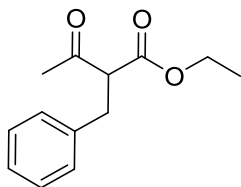
Suspenze NaH (956 mg; 23,6 mmol) v suchém THF (50 ml) pod argonovou atmosférou byl vychlazen na 0° C. Poté byl za míchání přikapán ethyl-acetoacetát (2,0 g; 15,7 mmol) a směs byla ponechána míchat 15 minut. Poté byl po kapkách přidán *n*-BuLi (15 ml; 23,6 mmol) a směs byla ponechána míchat 15 minut. Poté byl po kapkách přikapán MeI (3,7 g; 25,9 mmol) a směs byla ponechána míchat 30 minut při laboratorní teplotě. Reakce byla ukončena přidáním H₂O. Směs byla extrahována EtOAc (3 × 50 ml). Spojené organické frakce byly čištěny H₂O (2 × 50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml) a sušeny nad bezvodým Na₂SO₄. Rozpouštědla byla odpařena na RVO a surový nažloutlý olej byl přečištěn na sloupci silikagelu (Hexan:EtOAc = 10:1 až 7:1). Bylo získáno 1,124 g (50 %) látky **2** ve formě nažloutlého oleje. Naměřené ¹H spektrum NMR odpovídá údajům v literatuře.⁶⁹

Ethyl ester 2-propionylpent-4-enové kyseliny (4)



K roztoku **2** (505 mg; 3,5 mmol) v CHCl₃ (3 ml) byl přidán allyl-bromid (847 mg; 7 mmol). Směs byla ponechána míchat 15 minut a poté byl přidán NaOH (280 mg; 7 mmol) a Bu₄N⁺HSO₄⁻ (1,2 g; 3,5 mmol) rozpuštěné v H₂O (3 ml) vychlazené na 0 °C. Směs byla ponechána prudce míchat po dobu 3 hodin. Poté byly obě fáze odděleny a CHCl₃ byl odpařen. K surovému produktu byl přidán Et₂O (10 ml), vysrážený Bu₄N⁺Br⁻ byl odfiltrován a promyt Et₂O. Ether byl odpařen na RVO a surový produkt byl přečištěn na sloupci silikagelu (Toluen). Bylo získáno 0,317 g (49 %) látky **4** ve formě čirého oleje. Naměřené ¹H spektrum NMR odpovídá údajům v literatuře.⁷⁰

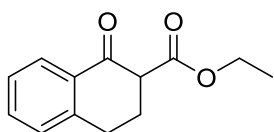
Ethyl ester 2-benzyl-3-oxobutanové kyseliny (6)



K roztoku ethyl-acetoacetátu (2,7 g; 21 mmol) a benzyl-bromidu (2,4 g; 14 mmol) v suchém THF (30 ml) pod argonovou atmosférou byl přidán vyžíhaný LiCl (593 mg; 14 mmol) a N,N-diisopropylethylamin (3,7 g; 28,5 mmol). Směs byla za míchání zahřívána (60 °C) pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Poté byl THF odpařen na RVO a směs byla rozpuštěna v H₂O (15 ml). Směs byla extrahována EtOAc (3 × 15 ml). Organická fáze byla čištěna 1M HCl (20 ml), H₂O (15 ml), nasyceným roztokem NaCl (10 ml) a sušena nad bezvodým MgSO₄. EtOAc byl odpařen na RVO a surový produkt byl čištěn destilací za sníženého tlaku (5 mbar, 190 °C). Bylo získáno 1,179 g (38 %) látky **6** ve formě čirého oleje. Naměřené ¹H spektrum NMR odpovídá údajům

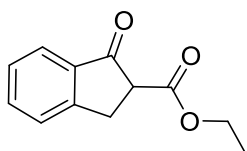
v literatuře.⁷¹

Ethyl 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-karboxylát (9)



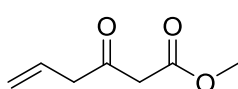
K suspenzi NaH (264 mg; 11 mmol) v diethylkarbonátu (11,8 g; 100 mmol) pod argonovou atmosférou byl za míchání přikapán 1-tetralon (1,5 g; 10 mmol). Směs byla zahřívána (120 °C) pod zpětným chladičem po dobu 30 minut, poté byla reakce ukončena přidáním 1M HCl (10 ml). Směs byla extrahována Et₂O (3 × 10 ml), čištěna nasyceným roztokem NaCl (10 ml) a sušena nad bezvodým MgSO₄. Etherická fáze byla odpařena na RVO a surový olej byl přečištěn na sloupci silikagelu (Hexan:EtOAc = 15:1). Bylo získáno 1,802 g (82 %) látky **9** ve formě žlutého oleje. Naměřené ¹H spektrum NMR odpovídá údajům v literatuře.^{73,75}

Ethyl 1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-karboxylát (11)



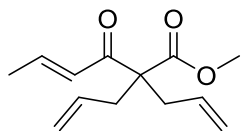
K suspenzi NaH (540 mg; 22,5 mmol) v diethylkarbonátu (6,4 g; 54 mmol) a suchém toluenu (25 ml) pod argonovou atmosférou byl za míchání během hodiny přikapán roztok 1-indanonu (1,2 g; 9 mmol) v suchém toluenu (12 ml). Směs byla za míchání zahřívána (60 °C) pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním kyseliny octové (1,5 ml) a 1M HCl (18 ml). Po oddělení organické a vodné fáze byla vodná fáze extrahována toluenem (2 × 20 ml) a spojené organické frakce byly promyty H₂O (20 ml), NaHCO₃ (20 ml), nasyceným roztokem NaCl (15 ml) a sušeny nad bezvodým MgSO₄. Na RVO byl produkt zahuštěn a surový olej byl destilován za sníženého tlaku (5 mbar; 160 °C). Produkt byl přečištěn na sloupci silikagelu (Hexan:EtOAc = 15:1 až 5:1). Bylo získáno 726 mg (39 %) látky **11** ve formě čirého oleje. Naměřené ¹H spektrum NMR odpovídá údajům v literatuře.^{73,74}

Methyl ester 3-oxohex-5-enové kyseliny (15)



K roztoku methyl-kyanoacetátu (495 mg; 5 mmol) a allyl-bromidu (908 mg; 7,5 mmol) se zinkem (1,3 g; 20 mmol) v suchém THF (25 ml) pod argonovou atmosférou vychlazenému na 0 °C byl naráz přidán suchý AlCl₃ (267 mg; 2 mmol). Směs byla zahřáta na laboratorní teplotu a míchána 41 hodin. Reakce byla ukončena přidáním 2M HCl (25 ml) za míchání během 5 minut. Směs byla přefiltrována přes SiO₂ a extrahována Et₂O (3 × 15 ml). Etherická fáze byla zahuštěna na RVO. Surový olej byl znovu filtrován přes silikagelový sloupec (50 ml, Et₂O). Ether byl odpařen na RVO. Bylo získáno 368 mg (52 %) látky **15** ve formě čirého oleje. Naměřené ¹H spektrum NMR odpovídá údajům v literatuře.⁷²

Methyl ester 2,2-diallyl-3-oxohex-4-enové kyseliny (16b)



K **15** (383 mg; 2,7 mmol) ve CHCl_3 (2,5 ml) byl přidán allyl-bromid (653 mg; 5,4 mmol) a směs byla ponechána míchat při laboratorní teplotě 15 minut. Poté byl přidán roztok NaOH (216 mg; 5,4 mmol) a $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ (0,9 g; 2,7 mmol) v H_2O vychlazený na 0 °C. Směs byla za prudkého míchání ponechána 22 hodin při laboratorní teplotě. Poté byla oddělena organická fáze a chloroform byl odpařen na RVO. Poté byl přidán Et_2O (10 ml) a vysrážený $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ byl odfiltrován. Směs byla zahuštěna na RVO a přečištěna na sloupci silikagelu (Hexan:EtOAc = 20:1). Bylo získáno 150 mg vedlejšího produktu **16b**.

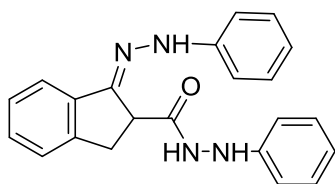
^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ = 7.07 – 6.95 (dq, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 6.27 – 6.20 (ddd, J = 15.1, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 5.56 (m, 2H), 5.10 – 5.05 (dd, J = 13.6, 1.7 Hz, 4H), 3.71 (s, 3H), 2.71 – 2.56 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.90 – 1.87 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 3H) ppm.⁷⁹

Obecný postup přípravy 4-substituovaných pyrazol-5-onů

K roztoku 2-substituovaných acetoacetátů, či β -oxoesterů (1 ekv.) v 96% EtOH (2ml/1 mmol) byl za míchání přidán fenyldiazin, či *t*-butyldiazin (2 ekv.). Směs byla zahřívána (100 °C) pod zpětným chladičem po dobu 4 dní. Poté byl ethanol odpařen na RVO a surový produkt byl čištěn:

- vysrážením Et_2O (2 ml) došlo k vyloučení krystalického produktu, který byl odfiltrován na fritě S4, promyt Et_2O , rekrystalizován ze směsi MeOH/ H_2O a sušen na vysokém vakuu.
- na sloupci silikagelu (Hexan:EtOAc = 7:1 až 3:1) a sušen na vysokém vakuu.

N-fenyl-1-(2-fenyldiazono)-2,3-dihydro-1H-inden-2-karbohydrazid (21b)

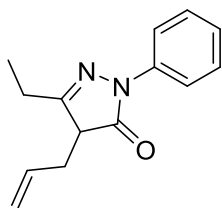


Látka **21b** byla připravena z **11** (0,726 g; 3,5 mmol) podle obecného postupu a přečištěna byla postupem *a*). Bylo získáno 337 mg látky **21b** (38 %) ve formě bílé vatovité látky.

^1H NMR (300 MHz; DMSO): δ = 9.85 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 – 6.56 (m, 14H), 4.34 – 4.22 (m, 1H), 3.56 – 3.38 (m, 1H), 3.19 – 3.06 (m, 1H)

MS (ESI) vypočteno pro m/z (pozitivní mód): $[\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}, \text{M}+\text{H}^+ = 357,2]$, nalezeno: 357,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; vypočteno pro m/z (negativní mód): $[\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}, \text{M}-\text{H}^+ = 355,0]$, nalezeno: 355,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$

4-Allyl-5-ethyl-2-fenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (17)



Ke **4** (315 mg; 1,7 mmol) byl přidán fenylhydrazin (370 mg; 3,4 mmol) a směs byla bez rozpouštědla ponechána reagovat na ultrazvukové lázni po dobu 50 minut. Směs byla přečištěna postupem *b*). $R_f(\text{produkt}) = 0,15$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 172 mg (44 %) látky **17** ve formě čirého oleje.

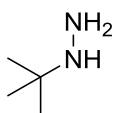
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.90$ (dd, $J = 8.7, 1.1$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 8.6, 7.5$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.65 (ddt, $J = 17.0, 10.0, 7.1$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 17.0, 1.4$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 10.2, 1.0$ Hz, 1H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 2.61 – 2.37 (m, 3H), 1.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz; CDCl_3): $\delta = 172.82, 163.72, 138.11, 132.25, 128.78$ (2C), 124.90, 118.85, 118.79 (2C), 50.97, 31.90, 23.44, 10.15 ppm.

IČ (KBr): $\nu = 3402, 3368, 3348, 3330, 3301, 3244, 3079, 2977, 2940, 2912, 2881, 1946, 1792, 1702, 1642, 1596, 1543, 1504, 1460, 1388, 1351, 1326, 1258, 1211, 1125, 1074, 1054, 992, 927, 879, 758, 691, 652, 556, 508, 406 \text{ cm}^{-1}$.

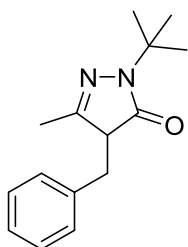
HRMS (ESI) vypočteno pro m/z (pozitivní mód): $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}, \text{M}+\text{H}^+=229,13354]$, nalezeno: 229,13343 $[\text{M}+\text{H}]^+$

tert-Butylhydrazin (25)



K roztoku (25 % w/w) KOH (673 mg; 12 mmol) byl za míchání přidán *tert*-butylhydrazin hydrochlorid (750 mg; 6 mmol). Směs byla po 30 minutách extrahována Et_2O ($3 \times 20 \text{ ml}$). Spojené etherické frakce byly sušeny nad bezvodým MgSO_4 a odpařeny na RVO. Získaný *tert*-butylhydrazin byl bez dalšího čištění použit do následující reakce.

4-Benzyl-2-(*tert*-butyl)-5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (19)



Látka **19** byla připravena z **6** (664 mg; 3 mmol) podle obecného postupu za použití *tert*-butylhydrazinu a čištěna byla metodou *a*). $R_f(\text{produkt}) = 0,04$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 127 mg (17 %) látky **19** ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.25 - 7.07$ (m, 5H), 3.62 – 3.21 (m, 2H), 3.20 – 3.06 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 31.3$ Hz, 9H), 1.44 (d, $J = 102.4$ Hz, 2H) ppm.

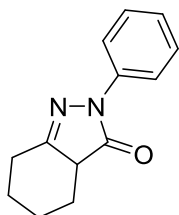
$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz; CDCl_3): $\delta = 174.29, 156.54, 136.52, 128.90$ (2C), 128.37 (2C), 126.90, 53.71, 33.43, 28.08 (3C), 27.76, 16.18.

IČ (KBr): $\nu = 3080, 3061, 3027, 2971, 2926, 2880, 2820, 2747, 2654, 1692, 1579, 1514, 1493, 1477, 1452, 1405, 1390, 1369, 1342, 1301, 1251, 1214, 1176, 1087, 1069, 1030, 999, 940, 892, 816, 806, 791, 742, 731, 693, 645, 599, 574, 558, 459 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI) vypočteno pro m/z (pozitivní mód): $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}, \text{M}+\text{H}^+=245,16484]$, nalezeno:

245,16481 [M+H]⁺

2-Fenyl-2,3a,4,5,6,7-hexahydro-3H-indazol-3-on (22)



Látka **22** byla připravena z methyl 2-oxocyklohexan-1-karboxylátu (795 mg; 5 mmol) podle obecného postupu a čištěna byla metodou *a*). $R_f(\text{produkt}) = 0,06$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 723 mg (68 %) látky **22** ve formě žluté pevné látky.

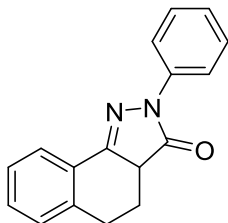
¹H NMR (600 MHz; CDCl₃): $\delta = 7.82$ (ddd, $J = 173.2, 84.3, 4.4$ Hz, 2H), 7.46 – 7.30 (m, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 3.21 – 2.73 (m, 1H), 2.71 – 1.89 (m, 4H), 1.86 – 1.62 (m, 2H), 1.59 – 1.40 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (150 MHz; CDCl₃): $\delta = 173.33, 163.39, 138.27, 128.80$ (2C), 124.83, 118.73 (2C), 49.62, 29.37, 28.67, 27.51, 24.24 ppm.

IČ (KBr): $\nu = 3278, 3063, 2946, 2863, 1698, 1634, 1596, 1495, 1459, 1446, 1387, 1338, 1312, 1242, 1210, 1152, 1117, 1086, 1053, 1022, 937, 905, 850, 812, 757, 717, 691, 641, 573, 513, 408$ cm⁻¹.

HRMS (ESI) vypočteno pro m/z (pozitivní mód): [C₁₃H₁₅N₂O, M+H⁺=215,11789], nalezeno: 215,11795 [M+H]⁺

2-Fenyl-2,3a,4,5-tetrahydro-3H-benzo[g]indazol-3-on (23)



Látka **23** byla připravena z **9** (853 mg; 3,9 mmol) podle obecného postupu a čištěna byla metodou *a*). $R_f(\text{produkt}) = 0,12$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 389 mg (38 %) látky **23** ve formě pevné látky krémové barvy.

¹H NMR (600 MHz; CDCl₃): $\delta = 8.00$ (dd, $J = 11.0, 8.2$ Hz, 2H), 7.43 (dddd, $J = 31.4, 30.2, 20.9, 7.5$ Hz, 5H), 7.19 (dt, $J = 22.9, 7.4$ Hz, 2H), 3.00 (ddd, $J = 19.8, 10.5, 4.0$ Hz, 2H), 2.78 – 2.61 (m, 1H), 2.55 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.06 – 1.90 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (150 MHz; CDCl₃): $\delta = 172.54, 157.63, 139.15, 138.34, 130.77, 129.13, 128.84$ (2C), 127.00, 125.13, 123.90, 119.05 (3C), 48.45, 29.33, 25.08 ppm.

IČ (KBr): $\nu = 3055, 2935, 2847, 1723, 1598, 1562, 1498, 1459, 1391, 1313, 1221, 1180, 1101, 949, 906, 814, 754, 734, 691, 659, 629, 505, 467, 444$ cm⁻¹.

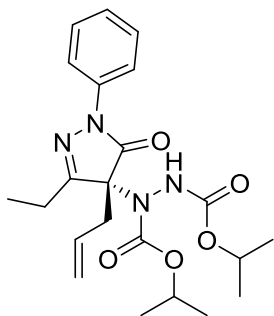
HRMS (ESI) vypočteno pro m/z (pozitivní mód): [C₁₇H₁₅N₂O, M+H⁺=263,11789], nalezeno: 263,11793 [M+H]⁺

4.2.2. Aminace derivátů pyrazol-5-onu

Obecný postup aminace derivátů pyrazol-5-onu

Do vialky s magnetickým míchadlem byl dán derivát pyrazol-5-onu (1ekv.; 0,1mmol), chinin (0,1 ekv; 0,01 mmol) a toluen (2 ml). Směs byla míchána při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 5 minut. Poté byl do vychlazené směsi přidán diisopropyl-azodikarboxylát (2 ekv.; 0,2 mmol). Za stálého míchání byla směs ponechána 48 h při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Poté byla směs odpařena na RVO a Surový produkt byl přečištěn na sloupci silikagelu (Hexan:EtOAc = 7:1 až 2:1). Enantioselektivita reakce byla měřena pomocí HPLC na chirální koloně Chiralpak IC nebo IA. Použité mobilní fáze jsou uvedené u každé z připravených látek.

Diisopropyl (*R*)-1-(4-allyl-3-ethyl-1-fenyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)hydrazin-1,2-dikarboxylát (17a**)**



Látka **17a** byla připravena z látky **17** (22 mg; 0,1 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,25$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 34 mg (79 %) látky **17a** ve formě bílé pevné látky.

78 % ee (IC, Heptan:*i*-PrOH = 95.5; $t_R = 5,65$ (major.); 6,4 (minor.) min.

$[\alpha]_D = -39,3^{\circ}$ (c 0,31; CHCl_3)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.89$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.43 (td, $J = 17.1, 7.3$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J =$

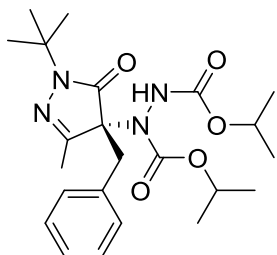
16.9, 1.3 Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.00 (dt, $J = 12.6, 6.2$ Hz, 1H), 4.90 – 4.83 (m, 1H), 2.78 (ddd, $J = 20.1, 14.9, 7.2$ Hz, 2H), 2.52 (ddd, $J = 25.4, 15.5, 7.3$ Hz, 2H), 1.38 – 1.05 (m, 15H) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz; CDCl_3): $\delta = 172.37, 153.72, 137.97, 128.75$ (2C), 128.15, 124.94, 121.48, 118.71, 70.38, 37.40, 21.99, 21.85, 21.69, 21.08, 8.98 ppm.

ÍČ (KBr): $\nu = 3287, 2981, 2940, 1715, 1644, 1597, 1501, 1466, 1384, 1360, 1313, 1247, 1180, 1145, 1107, 1035, 990, 932, 882, 864, 760, 692, 657, 615, 510, 419\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI) vypočteno pro m/z (pozitivní mód): $[\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5, \text{M}+\text{H}^+=431,22890]$, nalezeno: 431,22894 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Diisopropyl (*R*)-1-(4-benzyl-1-(*tert*-butyl)-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)hydrazin-1,2-dikarboxylát (19a**)**



Látka **19a** byla připravena z látky **19** (24 mg; 0,1 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,20$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 38 mg (86 %) látky **19a** ve formě bílé pevné látky.

38 % ee (IC, Heptan:*i*-PrOH = 98:2; $t_R = 6,4$ (major.); 7,4 (minor.) min.

$[\alpha]_D = -30,4^\circ$ (c 0,40; CHCl_3)

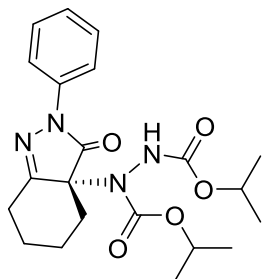
^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.14$ (ddd, $J = 73.2, 6.4, 2.9$ Hz, 5H), 4.01 (td, $J = 6.1, 0.8$ Hz, 2H), 3.02 (dd, $J = 161.2, 12.6$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.28 (dd, $J = 13.0, 6.2$ Hz, 9H), 1.19 (dd, $J = 6.2, 1.0$ Hz, 12H) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz; CDCl_3): $\delta = 173.36, 157.44, 156.80, 153.84, 131.82, 130.25$ (2C), 127.93 (2C), 127.43, 69.73, 64.24, 57.24, 38.12, 27.61, 25.22 (3C), 22.02, 21.87, 21.83, 21.74, 14.17 ppm.

ÍČ (KBr): $\nu = 3260, 2981, 2934, 1747, 1716, 1696, 1516, 1456, 1383, 1340, 1319, 1290, 1244, 1181, 1110, 1032, 985, 903, 789, 774, 723, 700, 667, 623, 593, 575, 510, 418\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI) vypočteno pro m/z (pozitivní mód): $[\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5, \text{M}+\text{H}^+=447,26020]$, nalezeno: 447,26028 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Diisopropyl (*R*)-1-(2-fenyl-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahydro-3*aH*-indazol-3*a*-yl)hydrazin-1,2-dikarboxylát (22a**)**



Látka **22a** byla připravena z látky **22** (21 mg; 0,1 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,20$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 38 mg (89 %) látky **22a** ve formě bílé pevné látky.

87 % ee (IA, Heptan:*i*-PrOH = 90:10; $t_R = 5,9$ (major.); 7,6 (minor.) min.

$[\alpha]_D = -23,8^\circ$ (c 0,61; CHCl_3)

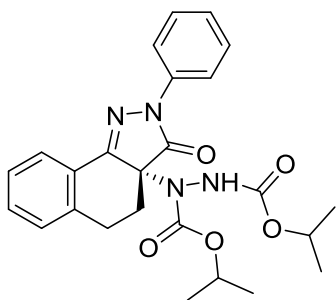
^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.90$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 8.6, 7.5$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 67.2$ Hz, 1H), 5.00 (dp, $J = 12.7, 6.5$ Hz, 1H), 4.89 – 4.82 (m, 1H), 2.73 (ddd, $J = 35.2, 19.5, 10.7$ Hz, 2H), 2.22 – 1.58 (m, 4H), 1.53 (ddd, $J = 14.1, 9.3, 5.1$ Hz, 1H), 1.37 – 1.04 (m, 13H) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz; CDCl_3): $\delta = 173.63, 165.37, 156.35, 155.04, 138.04, 128.80$ (2C), 125.02, 118.58 (2C), 71.92, 70.20, 69.28, 35.67, 30.00, 26.76, 21.93, 21.84, 21.71, 21.64, 19.82 ppm.

ÍČ (KBr): $\nu = 3288, 2981, 2936, 2869, 1716, 1630, 1596, 1495, 1458, 1386, 1341, 1313, 1241, 1181, 1145, 1108, 1053, 1032, 976, 936, 907, 869, 850, 815, 758, 711, 692, 643, 599, 516, 422\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI) vypočteno pro m/z (pozitivní mód): $[\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5, \text{M}+\text{H}^+=417,21325]$, nalezeno: 417,21334 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Diisopropyl (*R*)-1-(2-fenyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-3a*H*-benzo[*g*]indazol-3a-yl)hydrazin-1,2-dikarboxylát (23a)



Látka **23a** byla připravena z látky **23** (27 mg; 0,1 mmol) dle obecného postupu. $R_f(\text{produkt}) = 0,12$ (Hexan:EtOAc = 5:1). Bylo získáno 37 mg (78 %) látky **23a** ve formě bílé pevné látky.

73 % ee (IC, Heptan:*i*-PrOH = 90:10; $t_R = 9,7$ (minor.); 11,3 (major.) min.

$[\alpha]_D = -17,1^\circ$ (c 0,41; CHCl_3)

^1H NMR (600 MHz; CDCl_3): $\delta = 8.01$ (dd, $J = 36.7, 7.9$ Hz, 2H), 7.86 – 7.28 (m, 5H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 142.2$ Hz, 1H), 5.01 (ddt, $J = 49.0, 12.4, 6.2$ Hz, 1H), 4.80 (tq, $J = 12.3, 6.2$ Hz, 1H), 3.62 – 3.26 (m, 1H), 2.87 (ddd, $J = 22.7, 15.9, 4.8$ Hz, 2H), 2.08 (ddd, $J = 18.3, 10.1, 4.8$ Hz, 1H), 1.29 (ddd, $J = 22.8, 8.9, 6.4$ Hz, 6H), 1.11 (ddd, $J = 37.5, 15.0, 6.2$ Hz, 6H) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz; CDCl_3): $\delta = 172.01, 159.93, 155.87, 155.52, 138.96, 137.84, 130.69, 128.86$ (3C), 128.55, 126.70, 125.37, 125.04, 118.84 (2C), 72.09, 70.01, 66.79, 30.95, 24.42, 21.91, 21.84, 21.68, 21.65 ppm.

ÍČ (KBr): $\nu = 3287, 2981, 2935, 1717, 1597, 1495, 1464, 1375, 1314, 1238, 1181, 1145, 1107, 1044, 1026, 947, 906, 863, 758, 716, 691, 640, 542, 513, 444, 420$ cm^{-1} .

HRMS (ESI) vypočteno pro m/z (pozitivní mód): $[\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5, \text{M}+\text{H}^+=465,21325]$, nalezeno: 465,21329 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 Závěr

Tato bakalářská práce se zabývala přípravou substituovaných derivátů pyrazol-5-onu a jejich následnou enantioselektivní aminací za katalýzy chininem. V první části byly připravovány pyrazol-5-ony pomocí dvou až tříkrokové syntézy z komerčně dostupných výchozích látek. Výtěžky reakcí v této části jsou spíše nižší. Následně došlo k aminační reakci 4 derivátů pyrazol-5-onu, na které byl patrný vliv některých funkčních skupin na enantioselektivitu reakce. Stericky náročnější *terc*-butylová skupina se ukázala být méně výhodná pro enantioselektivitu reakce než fenylová skupina, avšak výtěžek reakce neovlivnila. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo s pyrazol-5-onem s cyklohexanovým kruhem; **22a**, který byl získán v 89% výtěžku s enantioselektivitou 87 % *ee*.

Použitá literatura

1. a) Svoboda, J. a kol. *Organická chemie*, VŠCHT: Praha, 2005 b) Caprio, V.; Williams, J. M. J. *Catalysis in Asymmetric synthesis*, 2nd ed., Wiley-Blackwell, 2009 c) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, 2nd ed., Oxford University Press, 2012 d) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4243.
2. Katritzky, A. R.; Mainie, F. W. *Tetrahedron*, **1964**, *20*, 315.
3. Evans, N. A.; Whelan, D. J.; Johns, R. B. *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 3351.
4. Sneader, W. *Drug Discovery: a history*, John Wiley & Sons, 2005, 125-126.
5. Kumar Lalit et al., *International Journal of Research in Pharmacy and Science*, **2012**, *2*(2), 13-22.
6. a) Lednicher, D. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, John Wiley & Sons, 1995 b) Blaney, J. M.; Hansch, C.; Sammes, P. G.; Taylor, J. B.; Ramsden, C. A. *Comprehensive Medicinal Chemistry*. Eds.; Pergamon Press, 1990 c) Goodman Gilman, A.; Rail, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. Eds.; *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*; 8th ed.: Pergamon Press, 1990 d) Lednicher, D.; Mitscher, L. A.; Georg, G. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, John Wiley & Sons, 1990 e) Fries, R. W.; Bohlken, D. P.; Plapp, B. V. *J. Med. Chem.*, **1979**, *22*, 356 f) Herter, R.; Schickaneder, H.; Moersdorf, P.; Postius, S.; Szelenyi, I.; Ahrens, K. U. S.; Pat. US 4466921, **1987**; *Chem. Abstr.*, **1987**, *107*, 236703k g) Dorn, H.; Ozegowski, R.; Ger. (East) Pat. DD 242041, **1987**; *Chem. Abstr.* **1987**, *107*, 59025t h) Dorn, H.; Ozegowski, R.; Ger. (East) Pat. DD 242044, **1987**; *Chem. Abstr.* **1987**, *107*, 59026u i) Huang, F. C. U. Pat. US 4668694, 1987; *Chem. Abstr.* **1987**, *107*, 59027v.
7. Watanabe, T.; Tahara, M.; Todo, S. *Cardiovasc. Ther.*, **2008**, *26*, 101.
8. Tripathy, R.; Ghose, A.; Singh, J.; Bacon, E. R.; Angeles, T. S.; Yang, S. X.; Albom, M. S.; Aimone, L. D.; Herman, J. L.; Mallamo, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 1793.
9. Kakiuchi, Y.; Sasaki, N.; Satoh-Masuoka, M.; Murofushi, H.; Murakami-Murofushi, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2004**, *320*, 1351.
10. Metwally, M. A.; Bondock, S. A.; El-Desouky, S. I.; Abdou, M. M. *International Journal of Modern Organic Chemistry*, **2012**, *1*, 19-54.
11. Lomax, S. Q; Learner, T.; *JAIC*, **2006**, *45*, 107.
12. a) Metwally, M. A.; Khalifa, M. E.; Amer, F. A. *Dyes Pigm.*, **2007**, *76*, 379 b) Ho, Y. W. *Dyes Pigm.*, **2005**, *64*, 223 c) Metwally, M. A.; Abdel-Galil, E.; Metwally, A.; Amer, F. A. *Dyes Pigm.*, **2012**, *92*, 902 d) Metwally, M. A.; Bondock, S. A.; El-Desouky, S. I.; Abdou, M. M. *J. Korean Chem. Soc.*, **2012**, 56.
13. a) Ziegler, J. H.; Locher M. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1887**, *20*, 834 b) Herbst, W.; Hunger, K.

14. a) Sherer, O.; Mildenberger, H. Neth. Pat. NL 6602131, **1966**; *Chem. Abstr.* **1967**, 66, 37946b b) Moedritzer, K.; Lee, L. F.; Rogers, M. D.; Anderson, D. K.; Singh, R. K.; Gaede, B. J.; Torrence, L. L. Eur. Pat. Appl. EP 295233, **1988**; *Chem. Abstr.* **1989**, 111, 23509x c) Moedritzer, K.; Rogers, M. D. Eur. Pat. Appl. EP 371947, **1990**; *Chem. Abstr.* **1990**, 113, 211973j d) Angermann, A.; Franke, H.; Geisler, J.; Johann, G.; Rees, R. Eur. Pat. Appl. EP 410552, **1991**; *Chem. Abstr.* **1991**, 115, 49681e e) Pearson, D.; Mathews, C.; Cartwright, D.; Barnett, S. Eur. Pat. Appl. EP 442654, **1991**; *Chem. Abstr.* **1991**, 115, 256178m f) Naylan, S. S.; Singh, C. P. *Asian J. Chem.*, **1999**, 11, 207 g) Ariano, N.; Miura, J.; Oda, Y.; Nishioka, H. *Jpn. Kokai*, **1996**, 217, 777; *Chem. Abstr.*, **1996**, 125, 300995.
15. Huang, Y. Y.; Lin, H. C.; Cheng, K. M.; Su, W. N.; Lin, T. P.; Wong, F. F.; Sung, K. C.; Huang, J. J.; Lin, S. K. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 9592.
16. Cheng, K. M.; Wu, J. B.; Lin, H. C.; Huang, Y. Y.; Lin, T. P.; Wong, F. F.; Huang, J. J.; Lin, S. K.; *J. Heterocycl. Chem.*, **2010**, 47, 1153.
17. Moreau, F.; Desroy, N.; Genevard, J. M.; Vongsouthi, V.; Gerusz, V.; Le Fralliec, G.; Oliveira, C.; Floquet, S.; Denis, A.; Escaich, S.; Wolf, K.; Busemann, M.; Aschenbrenner, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 18, 4022.
18. Kalluraya, B.; Gunaga, P.; Banji, D.; Isloor, A. M. *Boll. Chim. Farm.*, **2001**, 140, 428.
19. Tan, J. N.; Li, M.; Gu, Y. *Green Chem.*, **2010**, 12, 908.
20. Hoechst, D. E.; 3 416 205, **1984** (R. Berthold).
21. Carpino, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 5796.
22. Hu, Y.; Wei, P.; Zhou, H.; Ouyang, P. K.; Chen, Z. C. *Chin. Chem. Lett.*, **2006**, 17, 299.
23. Sheibani, H.; Babaie, M. *Synth. Commun.*, **2010**, 40, 257.
24. Saini, A.; Sandhu, J. S.; Bhatti, R. S. *J Indian Chem Soc.*, **2007**, 84, 1239.
25. Sun, J.; Yan, C. G.; Han, Y. *Synth. Commun.*, **2001**, 31, 151.
26. Li, D.; Song, L.; Song, S.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.*, **2007**, 128, 952.
27. Dandia, A.; Singh, R.; Singh, D.; Laxkar, A.; Sivpuri, A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2010, 185, 2472.
28. Li, X. L.; Wang, Y. M.; Tian, B.; Matsuura, T.; Meng, J. B. *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 129.
29. Stefan, S. L.; El-Behary, M.; Ramadan, A. A.; Mahmoud, S. H. *J. Chem. Res. Miniprint.*, **1992**, 1951.
30. Breuer, E.; Melumad, D.; Sarel, S.; Margalith, E.; Katz, E. *Eur. J. Med. Chem.*, **1983**, 18, 481.

31. Mitra, A. S.; Rout, M. K. *J. Indian Chem. Soc.*, **1961**, 38, 893.
32. Pavlov, P. T.; Goleneva, A. F.; Lesnov, A. E.; Prokhorova, T. S. *Pharm. Chem. J.*, **1998**, 32, 370.
33. Ridi, M.; *Gazz. Chim. Ital.*, 1952, 82, 746; *Chem. Abstr.*, **1953**, 47, 12364.
34. Ridi, M.; Checchi, S.; *Gazz. Chim. Ital.*, **1953**, 83, 36; *Chem. Abstr.*, **1954**, 48, 4522.
35. Ridi, M.; Papini, P.; *Gazz. Chim. Ital.*, **1947**, 77, 99; *Chem. Abstr.*, **1948**, 42, 561.
36. Knorr, L. *Ann.*, **1887**, 238, 137.
37. Ginzburg, O. F. *Zhur. Obshchei Khim.*, **1953**, 23, 1890; *Chem. Abstr.*, **1955**, 49, 1049.
38. Ginzburg, O. F.; Terushikin, V. R. *Zhur. Obshchi Khim.*, **1953**, 23, 1049; *Chem. Abstr.*, **1954**, 48, 8221.
39. Knorr, L. *Ber.*, **1884**, 17, 546.
40. Jensen, B. S. *Acta Chem. Scand.*, **1959**, 13, 1668.
41. Maruoka, H.; Yamagata, K.; Okabe, F.; Tomioka, Y. *J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, 43, 859.
42. Bai, Y.; Lu, J.; Gan, H.; Wang, Z. *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 2549.
43. Pathak, B.; Ghosh, T. N. *J. Ind. Chem. Soc.*, **1949**, 26, 371; *Chem. Abstr.*, **1950**, 44, 3212.
44. Vittum, P. W.; Sawdey, G. W.; Herdle, R. A.; Scholl, M. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 1533.
45. Gerboux, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1949**, 58, 498.
46. Curtius, T. *J. Prakt. Chem.*, **1912**, 85, 37.
47. Ajello, T. *Gazz. Chim. Ital.*, **1940**, 70, 401; *Chem. Abstr.*, **1941**, 35, 3262.
48. De Quart. *J. Indian Chem. Soc.*, **1926**, 3, 30.
49. Dutt, S.; Dharam, I. N. *Proc. Indian Acad. Sci.*, **1939**, 10A, 55; *Chem. Abstr.*, **1940**, 34, 425.
50. Emerson, E. *J. Org. Chem.*, **1943**, 08, 417.
51. Bergman, J.; Bergman, S.; Brimert, T. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 10447.
52. Kaufmann, S. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **1940**, 278, 437.
53. a) Veibel, S; Kjaer, J; Plejl, E. *Acta Chem. Scand.*, **1951**, 5, 1283 b) Veibel, S; Eggersen, K.; Linholt, S. C. *Acta Chem. Scand.*, **1952**, 6, 1066 c) Veibel, S; Eggersen, K.; Linholt, S. C. *Acta Chem. Scand.*, **1954**, 8, 768.
54. Eller, G. A.; Holzer, W.; Vilkauskaitė, G.; Arbaciauskiene, E.; Sackus, A. *Synth. Commun.*, **2011**, 41, 541.
55. Amal, H.; Ozger, A. *Rev. faculte sci. univ. Istanbul.*, **1951**, 16A, 71; *Chem. Abstr.*, **1952**, 46, 4534.
56. Losco, G. *Gazz. Chim. Ital.*, **1938**, 68, 474; *Chem. Abstr.*, **1939**, 33, 593.
57. Ridi, M. *Gazz. Chim. Ital.*, **1947**, 77, 3; *Chem. Abstr.*, **1947**, 41, 6561.
58. Michaelis, A.; Rademacher, O.; Schiedekambf, E. *Ann.*, **1907**, 354, 55; *Chem. Abstr.*, **1907**, 1,

2601.

59. Elderfield, R. C. *Heterocyclic Compounds*, John Wiley & sons; 1957, 135.
60. Passerini, M.; Ragni, G. *Gazz. Chim. Ital.*, **1936**, 66, 684; *Chem. Abstr.*, **1937**, 32, 3484.
61. Von Rothenburg, R. *Ber.*, **1893**, 26, 2053.
62. Schuster and Krzikalla; U. S. Pat. 2, 132, 193, **1939**; *Chem. Abstr.*, **1939**, 33, 180.
63. Auwers, K. V.; Dersch, F. *Ann.*, **1928**, 462, 104; *Chem. Abstr.*, **1928**, 22, 3163.
64. Twomey, D. *Proc. Roy. Irish Acad.*, **1954**, 576, 39; *Chem. Abstr.*, **1956**, 50, 340.
65. Sacks, F.; Barschall, H. *Chem. Ber.*, **1902**, 35, 1437.
66. a) Mustafa, A.; Asker, W.; Kamel, M.; Shalaby, A. F. A.; His, O. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 5127 b) Mustafa, A.; Asker, W.; Shalaby, A. F. A.; Selim, Z. *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 1779.
67. Deils, R. G.; Deiles, E. M. *Zh. Obshch. Khim.*, **1963**, 33, 190; *Chem. Abstr.*, **1963**, 59, 593
68. Sum, F. W.; Weiler, L. *Chem. Commun.*, **1978**, 985.
69. de Souza, L. C.; dos Santos, A. F.; Sant'ana, A. E. G.; Imbroisi, D. D. O. *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 5.
70. Brandstorm, A.; Junggren, U. *Acta Chem. Scand.*, **1969**, 23, 10.
71. Nicolai, E. et al. *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 8.
72. Shih-Yuan Lee, A; Lin, L.-S. *Tetrahedron*, **2000**, 41, 45, 8803-8806.
73. Kamlar, M.; Hybelbauerová, S.; Císařová, I.; Veselý, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12.
74. Smith, A. M.; Billen, D.; Hii, K. K. *Chem. Commun.*, **2009**, 3925-3927.
75. Tsuchida, H.; Tamura, M.; Hasegawa, E. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 2467-2475.
76. Perkin W. H. jr.; Titley, A. F. *J. Chem. Soc.*, **1922**, 121, 1562-1571.
77. Šimek, M.; Remeš, M.; Veselý, J.; Rios, R. *Asian J. Org. Chem.*, **2013**, 2, 64.
78. Yang, Z.; Wang, Z.; Bai, S.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 596-599.
79. Van der Goorbergh, J. A.; Van der Gen, A.; *Recueil; Journal of the Royal Netherlands Chemical Society*, **1986**, 103, 3, 90-96.